

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

Mémoire publié à l'occasion du jubilé de É. Metchnikoff.

INFECTIONS MICROBIENNES CONSÉCUTIVES A LA PÉNÉTRATION CUTANÉE DES LARVES DE L'ANKYLOSTOME

par E. MALVOZ et J. LAMBINET.

(Institut bactériologique, Liège.)

(Avec les planches II, III, IV.)

Une des notions que le maître Metchnikoff a le plus contribué à répandre est le grand rôle joué par les parasites intestinaux comme inoculateurs de virus : faut-il rappeler l'insistance qu'il a mise à vouloir convaincre les médecins que la lutte organisée systématiquement contre les Entozoaires pourrait réduire considérablement le nombre des cas d'appendicite ? Et, dans sa belle étude de la *Revue générale des Sciences*, sur l'« Hygiène des intestins » (1), Metchnikoff rappelle toute une série de circonstances dans lesquelles les piqûres des vers intestinaux occasionnent autant de mal que les piqûres des insectes porteurs de microbes pathogènes.

Notre attention a été spécialement attirée sur le rôle des nématodes comme inoculateurs de microbes, depuis que nous

(1) T. XVII, p. 899-906, 30 octobre 1906.

études spécialement la biologie de l'ankylostome, études facilitées ici, grâce au matériel considérable dont nous disposons dans notre région de charbonnages et de mines, autrefois gravement infestés par le parasite de l'anémie des mineurs.

Peu après la découverte par Looss du passage de l'ankylostome par la peau, l'un de nous (1) confirmait les constatations de l'éminent parasitologue du Caire, et aujourd'hui, à la suites des recherches de Looss, de Schaudinn, de Herman, de Tenholt, de Boycott, de Bruns et Müller, de Calmette et Breton, des nôtres, l'infection cutanée est considérée comme d'importance prépondérante dans l'ankylostomiase.

La pénétration des larves d'ankylostome par la peau explique divers phénomènes pathologiques notés depuis longtemps chez des individus exposés à la contamination : éruptions tégumentaires prurigineuses, papuleuses, pustuleuses, dermatites, etc. Sans aucun doute, certaines de ces lésions sont dues à des microbes introduits en même temps que les larves. Mais nous nous sommes demandé si les larves ne jouaient pas un autre rôle, si au cours de leur passage à travers l'organisme pour gagner le tube digestif, ces petits organismes ne pouvaient pas, dans certains cas, se comporter comme de véritables convoyeurs de germes pathogènes. Avant d'exposer les résultats intéressants autant que curieux que nous avons obtenus, nous décrivons certaines particularités peu connues de la pénétration des larves d'ankylostome par la peau, particularités qu'il est indispensable de noter si l'on veut pouvoir se rendre compte du mécanisme des infections consécutives à cette pénétration.

On n'admet plus seulement la pénétration des larves par les follicules pileux ; la migration larvaire peut s'effectuer à travers les fissures cutanées, et Schüffner va même jusqu'à nier l'introduction de ces petits organismes vivants par les follicules pileux. Qui a raison de ces observateurs ?

Voici quelques expériences absolument démonstratives, et que notre collaborateur, le Dr Albert Dubois, a bien voulu rendre

(1) J. LAMBINET, Recherches sur le mode d'infection de l'organisme animal par les larves d'ankylostome. *Bull. Acad. de Méd. de Belgique*, 28 janvier 1905. *Ibid.*, Recherches sur le trajet des larves d'ankylostome à travers les organes, après infection cutanée. *Ibid.*, 30 décembre 1905.

plus saisissantes par la reproduction microphotographique des préparations.

Déposons sur la peau du ventre d'un chien ou d'un cobaye immobilisés une gouttelette de liquide larvifère (on peut prendre indifféremment les larves de l'ankylostome humain ou de l'ankylostome du chien; les larves parvenues dans l'intestin n'arrivent à maturité que chez l'hôte spécifique; mais, qu'elles appartiennent à l'une ou l'autre espèce, elles possèdent la faculté de traverser indifféremment la peau de l'animal (chien ou cobaye). Laissons le liquide larvifère au contact de la peau pendant une heure et prenons la précaution de l'étaler, après section préalable des poils au ras de la peau, sur une surface d'un bon centimètre carré, recouverte d'une mince lamelle couvre-objet afin que le liquide mouille bien la peau et que toute dessiccation soit empêchée. Après une heure, le morceau de peau est sectionné, puis fixé et débité en coupes colorées, suivant la technique habituelle. Les microphotographies de trois de ces coupes, choisies parmi les plus démonstratives, montrent des détails fort intéressants.

On peut suivre facilement sur ces coupes les divers stades de l'envahissement de la peau par les larves.

La microphotographie (pl. II) montre en 1 la partie restée saine du revêtement cutané; la couche cornée adhère intimement au corps muqueux de Malpighi.

A côté, en 2, on voit une larve (la coupe ne peut en montrer qu'un fragment) à l'entrée d'un follicule pileux, sous la couche cornée. En 3, plusieurs larves décollent la couche cornée et la séparent du corps muqueux. En 4, la lésion épidermique est plus accentuée encore : il s'est formé une véritable bulle remplie de sérosité sanguinolente, de leucocytes et de larves. Sous le corps muqueux de Malpighi, dans toute la région où l'on a déposé le liquide larvifère, le derme est le siège d'une infiltration manifeste.

Pour parvenir entre le corps muqueux et la couche cornée, les larves doivent s'insinuer dans les crevasses superficielles de cette dernière et déterminer des clivages successifs des lamelles épidermiques. Le corps muqueux leur oppose une certaine résistance, son effraction n'est réalisée que difficilement et plus tardivement. Le plus souvent, les larves contournent cet

obstacle en s'engageant dans les orifices des follicules pileux : on les voit s'insinuer entre le poil et sa gaine et, enserrées entre le poil rigide et sa gaine plus dépressible, elles réussissent à franchir cette dernière en l'un ou l'autre point de la hauteur du follicule ; et elles atteignent ainsi le derme et même le tissu sous-cutané. C'est ainsi que doit s'expliquer la présence de la plupart des larves dans les gaines épithéliales des poils, dans les glandes sébacées, dans le derme et le tissu sous-cutané, alors qu'on n'en trouve qu'un très petit nombre passant directement.

Chez le cobaye, dont la peau est plus mince que chez le chien, on trouve plus souvent des larves ayant franchi directement l'épiderme et le derme lui-même, sans avoir suivi la voie des follicules pileux.

Les microphotographies (pl. III et IV) montrent nettement ces diverses particularités.

D'après ces constatations, il faut se rallier plutôt à l'opinion de Looss qu'à celle de Schüffner. Ce dernier observateur, n'ayant pas trouvé de larves dans les follicules pileux, en avait conclu qu'elles se créaient un chemin direct à travers la peau ; Looss affirmait, au contraire, que l'introduction de ces petits organismes ne pouvait se faire que par la voie des follicules. En thèse générale, c'est cette voie qui peut être considérée comme le mode de pénétration habituel. Nous rappellerons, à ce propos, que l'un de nous a signalé cette tendance des larves à s'engager dans les orifices qui s'ouvrent devant elles, en décrivant la pénétration de quelques-unes d'entre elles dans le conduit excréteur des glandes de la muqueuse bronchique (trachée), au moment de leur passage dans le poumon, après infection cutanée.

Quel que soit le mode de pénétration des larves de nématodes dans la peau, il n'est pas douteux que les lésions cutanées, si variées, et que l'on a décrites sous les noms les plus divers chez les personnes exposées à la contamination par les larves d'ankylostome, ne soient dues, en partie, à des infections microbiennes associées : il suffit de jeter un coup d'œil sur nos coupes pour se rendre compte de l'importance des effractions que ces parasites sont capables de produire dans le revêtement cutané.

Mais, à côté de ce rôle des ankylostomes comme inoculateurs de virus, n'en existe-il pas un autre, d'importance plus générale, qui consisterait dans le transport par les larves, dans leur migration à travers l'organisme, de la peau à l'intestin, de certains microbes pathogènes pouvant se rencontrer dans les milieux contaminés par les déjections et les excréta où se développe l'œuf du nématode; en d'autres termes, les larves de l'ankylostome ne pourraient-elles se comporter comme de véritables « convoyeurs » de germes infectieux?

Nous avons entrepris toute une série d'investigations pour répondre à cette question. La recherche consiste, en général, à étaler sur la peau du ventre de l'animal du liquide larvifère additionné de microbes tels que le bacille du charbon, le bacille de la tuberculose, le staphylocoque, le streptocoque, etc., puis à tenir l'animal en observation en même temps qu'un témoin traité de la même façon, mais sans ajouter des larves aux microbes déposés sur la peau.

Le résultat d'une de ces expériences est tellement démonstratif qu'aucun doute ne peut subsister sur l'extrême rapidité de la généralisation du processus tuberculeux quand on dépose à la fois, sur la peau du cobaye, des larves et des bacilles de Koch. Voici cette expérience :

Deux cobayes sont immobilisés, fixés sur le dos à la table d'expérimentation afin qu'ils ne puissent ni se retourner ni se lécher. On coupe les poils de la peau du ventre sur une surface de 2 centimètres carrés; on étale à cet endroit un peu de crachat très riche en bacilles de Koch; puis, chez l'un des animaux, on laisse tomber à cet endroit une goutte de liquide larvifère (larves d'*Ankylostomum caninum*) renfermant de nombreuses larves enkystées, très actives, cultivées à 28°. Un couvre-objet empêche la dessiccation de la peau de part et d'autre.

Puis on désinfecte soigneusement la partie de la peau, où ont été déposés les produits infectants, au moyen d'une forte solution de lysol. Les animaux sont placés dans des cages séparées.

Après un mois, le cobaye témoin paraît absolument sain, alors que son congénère est trouvé mort dans sa cage.

L'autopsie de celui-ci révèle une tuberculose généralisée, avec nombreux tubercules dans les poumons, le foie, la rate, lésions très riches en bacilles de Koch. Le cobaye témoin, tué après un mois et demi, ne montre aucune lésion tuberculeuse.

Cette généralisation presque immédiate de la tuberculose chez ce cobaye, sur la peau duquel on avait semé des larves et des bacilles de la tuberculose, ne peut s'expliquer que par une dissémination rapide des bacilles convoyés par les larves à travers la peau et amenés avec elles dans le torrent circulatoire : le résultat a été le même que si on avait poussé directement une injection de bacilles dans une veine.

Dans des expériences conduites de la même façon avec les bacilles du charbon mélangés aux larves d'ankylostome, nous avons obtenu plus régulièrement l'infection charbonneuse d'origine cutanée là où la pénétration des bacilles était facilitée par l'introduction des larves.

Ces recherches expérimentales, qui ne sont que le début d'un travail plus considérable, sont de nature à expliquer bien des complications de l'ankylostomiase : leur résultat prouve, en tout cas, que l'infection cutanée dans l'ankylostomiase n'est pas seulement dangereuse par elle-même, mais encore par la porte qu'elle ouvre à d'autres infections microbiennes.

SUR L'ORIGINE DES MYOPHAGES

par le professeur TH. TCHISTOVITCH (Kasan).

Trente ans se sont écoulés à peu près depuis que M. É. Metchnikoff avait conçu l'idée du rôle de la phagocytose dans la biologie. Une vive lutte a eu lieu durant cette longue série d'années pour assurer à cette découverte géniale la place si importante qu'elle occupe dans la science en ce moment. Pendant 30 années, la découverte de M. Metchnikoff renversait dans sa marche triomphale les nombreux obstacles et toutes les objections que les adversaires de cette théorie*audacieuse amassaient de tous côtés sur son chemin.

La théorie même de la phagocytose est à présent admise partout. Mais, jusqu'à nos jours, ne se sont pas encore apaisées les discussions concernant quelques détails : c'est, d'un côté, la portée de la phagocytose dans certains phénomènes d'immunité et dans le mécanisme de la disparition des cellules dans les organes en voie d'atrophie; d'un autre côté, c'est la question de l'origine des cellules phagocytaires. Laisant de côté la première question, arrêtons-nous sur la dernière.

M. Metchnikoff a établi, dans ses premiers travaux sur la phagocytose, deux espèces de phagocytes : les microphages et les macrophages. Les premiers ne sont autre chose que les leucocytes polynucléaires du sang, doués de la faculté d'émigrer à travers les parois des vaisseaux sanguins, comme l'avait démontré Cohnheim, et de s'amasser dans les foyers d'inflammation, en se déplaçant à force de mouvements amiboïdes. L'aspect des microphages est si caractéristique, que leur identité avec les polynucléaires du sang n'était jamais mise en doute.

Les macrophages — phagocytes mononucléés — se présentent aussi comme éléments mobiles; mais, ne possédant aucun

signalement précis; ils ressemblent par conséquent aussi bien aux jeunes cellules de beaucoup de tissus, tant que celles-ci ne se sont pas encore différenciées et n'ont pas encore perdu leur caractère embryonnaire; c'est pour cette raison qu'on admet que les phagocytes qui apparaissent dans les foyers inflammatoires peuvent, dans différentes circonstances, avoir une origine diverse.

Metchnikoff lui-même, dans un de ses premiers articles sur la phagocytose (1), se prononça en faveur d'une origine multiple des macrophages. Suivant les circonstances, ce sont une fois des cellules conjonctives (endothéliales, cellules migratrices du mésoderme) et les leucocytes mononucléés ou les lymphocytes du sang (comme, par exemple, dans la phagocytose des globules rouges du sang, du tissu nerveux, des cellules animales en général, des pigments, etc., Metchnikoff, J. Bordet, Savtchenko, Cantacuzène et autres); une autre fois ce sont les cellules du sarcoplasma, les cellules musculaires (Waldeyer, Weber, Metchnikoff, Soudakéwitch, Saltykow et beaucoup d'autres); dans d'autres cas encore, ce sont les cellules névrogliques du tissu nerveux (Metchnikoff et surtout Alzheimer et ses élèves). Or, plus tard, la question de l'origine des macrophages devint plusieurs fois le point de discussions et de controverses. C'est surtout après les travaux bien connus du professeur A. Maximow sur l'inflammation, qui avait attribué aux lymphocytes une capacité si grande de se transformer en cellules des foyers inflammatoires, qu'on eut la tendance d'envisager la plupart des macrophages comme éléments issus des lymphocytes émigrés des vaisseaux sanguins, ou préexistant sur place, même dans les voies lymphatiques; ces lymphocytes, en augmentant de volume, acquerraient une mobilité amiboïde prononcée, de même qu'un grand pouvoir phagocytaire. Parmi les auteurs qui rapprochaient les macrophages surtout des lymphocytes, je citerai, par exemple, Borrel (dans la tuberculose) et Cantacuzène (dans la phagocytose des cellules hépatiques).

La participation d'autres cellules, provenant d'autres tissus que le sang (par exemple : cellules musculaires, névro-

(1) *Biol. Centralbl.*, 1883, p. 560, et *Année biologique*, 1897, p. 253.

giques, etc.), à la phagocytose des résidus d'organes lésés devrait, à ce point de vue, être très restreinte, sinon nulle.

Cette divergence des opinions fut le point de départ de nombreuses études expérimentales, dont les résultats, ordinairement contradictoires, n'avancèrent guère la solution de la question : c'est qu'on ne possédait pas encore une méthode permettant de déterminer sous le microscope l'origine des jeunes cellules appartenant à différents tissus, par exemple, de distinguer les jeunes cellules musculaires des fibroblastes, etc. ; pour cette raison, tous les expérimentateurs étaient forcés de baser leurs conclusions seulement sur leurs impressions personnelles.

Le professeur Ehrlich, pour différencier les cellules de nature diverse, chercha des colorants, qui les distingueraient infailliblement les unes des autres.

Les travaux d'Ehrlich dans cette direction ont permis de déterminer, par des colorations spéciales, la provenance de certaines cellules. Nous entendons la méthode de coloration *in vivo* par les solutions de pyrrholblau ou trypanblau, méthode proposée par Ehrlich et étudiée par Goldmann. Ces deux colorants, relativement inoffensifs pour l'organisme, injectés aux animaux sous la peau, dans le péritoine ou dans le sang même, ne colorent que certaines cellules, en se déposant dans leur protoplasma en forme de gouttelettes ou de grains bleu foncé. C'est le cas des cellules épithéliales des tubes contournés du rein et des clasmatoctes du tissu conjonctif, les fibroblastes ne se colorant que d'une façon très faible et toute différente (leurs chondriocontes délicats prennent une faible teinte bleu clair). En se servant d'une technique appropriée, on peut ainsi préparer des animaux dont toutes les cellules conjonctives appartenant au type des clasmatoctes apparaissent bleues, tandis que les éléments du sang et tous les autres tissus restent incolores. Si l'on produit chez de tels animaux préparés des foyers d'inflammation, on voit s'y amasser des phagocytes, les uns émigrés des vaisseaux sanguins, les autres provenant des fibroblastes et des clasmatoctes locaux. Ces derniers gardent leur couleur bleu foncé, même dans les foyers inflammatoires. On arrive de cette façon à bien distinguer les phagocytes de provenance hématogène ou lymphogène de la vraie

descendance des clasmatocytes conjonctifs, puisque non seulement les lymphocytes mêmes, mais aussi les « plasmazellen » (cellules plasmatiques de Unna), qui se forment à leurs dépens, restent incolores ; il en est de même des grandes cellules mononucléaires : malgré leur identité morphologique avec les macrophages histiogènes, elles restent néanmoins incolores (1).

Cette observation intéressante de Goldmann, confirmée depuis par Tchachine et Schulemann, a été utilisée dans mon laboratoire par le Dr Taratynov (2) pour résoudre le problème de l'origine des phagocytes qui détruisent les fibres musculaires, lésées ou nécrosées.

Ayant préparé par des injections successives (sous la peau et dans le péritoine) de pyrrholblau et de trypanblau des animaux de laboratoire jusqu'à ce que leur peau et les muqueuses aient acquis une teinte bleue prononcée, Taratynov a provoqué chez eux, par des moyens différents, des lésions de muscles striés et a examiné ces foyers à divers intervalles. Il en résulta que les noyaux musculaires (corpuscules de Max Schultze) ne prenaient jamais la couleur bleue, de même que les sarco- ou myoblastes qui proviennent des bouts des fibres musculaires survivants. Il a pu de la sorte être établi définitivement que les cellules et les noyaux musculaires ne prennent aucunement part à la destruction (résorption) des muscles lésés ; ces cellules contribuent exclusivement à la régénération et à la croissance des bourgeons des fibres musculaires mêmes. Il résulte d'un autre côté que les éléments mononucléés qui digèrent la substance musculaire proviennent, pour la plus grande majorité, sinon exclusivement, des cellules conjonctives du péri-mysium, notamment des *clasmatocytes* de Ranvier. Au bout de 24-48 heures après la lésion (pendant ce temps s'amas-sent autour des muscles lésés des leucocytes polynucléaires, microphages), tous les espaces entre les fibres musculaires de cette région, et même les sarcolemmes, se remplissent de

(1) Il arrive pourtant que des grains bleus y apparaissent, par suite d'une phagocytose de quelques macrophages bleus dégénérés.

(2) Sur la destruction des muscles lésés et sur l'origine des myophages, *Thèse de Kasan*, 1914 (en russe), et *Comptes rendus de la Soc. de Biologie de Paris*, 1914.

macrophages bleus : ce sont ces agglomérations de cellules mononucléaires à l'intérieur des sarcolemmes des muscles lésés qu'avait autrefois observées Metchnikoff, et que Waldeyer avait décrites en détail ; on leur donna depuis le nom de « muskelszellenschläuche » (tubes à cellules musculaires de Waldeyer). Pendant très longtemps on en débattit le rôle : les uns les tenaient pour des noyaux musculaires multipliés (Metchnikoff, Soudakéwitch, Volkmann, Saltykow et beaucoup d'autres observateurs), les autres insistaient sur leur nature leucocytaire (Maslovsky, Erbkam, Rochmaninow, Schminke, etc.), et ce ne furent que quelques expérimentateurs qui firent l'observation que ces cellules périssent finalement et ne se transforment jamais en fibres musculaires nouvelles (Waldeyer, Bouchard, Neumann, Barfurth, Askanazy, Volkmann et autres). La récente méthode d'Ehrlich-Goldmann, qui a permis d'élucider d'une façon sûre l'origine des myophages et d'établir leur parenté avec les clasmatoocytes du périmysium, a démontré en même temps que les « muskelszellenschläuche » de Waldeyer ne contiennent autre chose que des myophages et pas de myoblastes. Tous ces amas de cellules bleues disparaissent au moment où commence à se produire la régénération des fibres musculaires, qui s'opère ou bien par un accroissement de bourgeons protoplasmiques (musculaires), issus des bouts des fibres striées lésées, ou bien par la multiplication des cellules musculaires (noyaux) des sarcolemmes, qui se transforment respectivement en sarcoblastes ou en myoblastes. Nous ne sommes pas encore en état d'affirmer que la résorption physiologique des muscles pendant la transformation des animaux (des têtards, des larves, etc.) s'opère de la même façon (1) ; mais, si l'on prend en considération les observations des zoologistes recueillies par nous dans la littérature, il devient probable que le myophagisme physiologique n'en diffère en rien et que les myophages dans la métamorphose sont de même des cellules conjonctives (du mésenchyme). Par conséquent, on peut considérer comme prouvé, du moins en ce qui concerne la phagocytose des muscles, que ce sont les cellules conjonctives spé-

(1) L'étude de cette question se poursuit dans mon laboratoire par M. Taratynov.

ciales du périnysium qui jouent le rôle de myophages, mais qu'ensuite celles-ci ne prennent aucune part à la régénération ultérieure. Les éléments sanguins contribuent peu au myophagisme : ce fait a déjà été noté autrefois par Metchnikoff, qui affirmait que les phagocytes des muscles proviennent du tissu musculaire même, et non pas du sang. Cette opinion ne doit être modifiée à présent qu'en ce qui concerne le détail suivant : ce ne sont pas les cellules musculaires, mais les clasmatoctes du périnysium qui jouent le rôle de myophages tandis que la participation au myophagisme des éléments sanguins se borne à l'émigration de microphages durant les premières 36-48 heures après la lésion ; et si même on admettait que les lymphocytes ou quelques autres éléments provenant de ces derniers contribuent à la résorption des muscles, leur rôle devrait être considéré comme minime et sans aucune valeur.

LA DÉSINFECTION

DES PORTEURS DE BACILLES DIPHTÉRIQUES

par JACQUES ROSKAM,
Médecin-adjoint à l'Armée belge,
Assistant à l'Hôpital Saint-Idesbald (Belgique).

En découvrant un sérum antitoxique spécifique, Behring et Kitasato, puis Roux dotèrent la médecine d'une arme extrêmement puissante contre la diphtérie aiguë. Grâce à eux, la mortalité des sujets atteints de diphtérie a considérablement baissé et l'on peut presque affirmer aujourd'hui qu'un diphtérique guérira certainement s'il est injecté de sérum, en quantité suffisante, dès les premières heures de la maladie.

Le sérum est aussi d'un grand secours dans la prophylaxie de la diphtérie : vingt années d'expériences montrent que « l'on doit, systématiquement, pratiquer l'inoculation préventive de sérum antidiphtérique à tous les sujets d'une collectivité où la diphtérie apparaît et se propage, lorsque les risques de contagion sont particulièrement menaçants, par suite de la constance ou de l'intimité des contacts (famille, école, hôpital) ou lorsque les sujets sont particulièrement exposés aux atteintes ou prédisposés à la gravité du mal par leur jeune âge ou par un état morbide antérieur » (Mosny).

Toutefois, les injections préventives de sérum ne constituent pas, à elles seules, une mesure prophylactique suffisante : l'immunité conférée est de courte durée (3 ou 4 semaines au maximum); en outre, les injections ne peuvent être pratiquées que dans des conditions bien déterminées. C'est pourquoi il convient de compléter la prophylaxie antidiphtérique par d'autres mesures, d'autant plus efficaces que la morbidité par diphtérie s'est fort accrue, ces dernières années, en Europe centrale. Le fait a été constaté par différents auteurs; il a été notamment démontré par Sobernheim au Congrès de microbiologie de Berlin en 1913 : depuis 1907, une onde diphtérique

(eine Diphtheriewelle) s'est étendue sur l'Allemagne et tend à se propager dans les pays voisins. Il y a là une menace contre laquelle il faut s'armer, dès maintenant, le mieux possible.

On admet aujourd'hui, quasi unanimement, que la propagation de la diphtérie se fait surtout par les sujets malades et les convalescents de diphtérie; les porteurs sains de bacilles de Lœffler jouent également un certain rôle dans l'épidémiologie de cette affection. Ces notions classiques ont orienté la lutte contre la diphtérie vers l'isolement des porteurs de germes, malades, convalescents ou sains.

Cet isolement étant une mesure pénible à la fois pour les patients et la collectivité, il importait de réduire sa durée au minimum, de débarrasser le plus rapidement possible de leurs germes les porteurs de bacilles de Lœffler.

Nous avons pu, à l'hôpital Saint Idesbald, apprécier la valeur relative des différentes méthodes préconisées pour la stérilisation des porteurs de bacilles diphtériques (1). De nombreux diphtériques — la plupart enfants — y ont été soignés; il importait de ne les rendre à leur famille qu'après stérilisation de leur rhino-pharynx. Nous y avons également traité un grand nombre de porteurs sains de germes: le bombardement des villages voisins de la ligne de feu entraînant l'évacuation de leur population infantile vers des colonies scolaires, nous eûmes à débarrasser de leurs germes ceux de ces enfants dont le rhino-pharynx contenait des bacilles de Lœffler.

Dans ce but, les diphtériques, les convalescents de diphtérie et les porteurs sains de bacilles de Lœffler furent soumis à un traitement local, qui, chez les premiers, succéda, bien entendu, au traitement général sérothérapique.

Jusqu'au 1^{er} août 1916, ce traitement local consista en une grande irrigation des cavités buccale et pharyngée avec une solution aqueuse de phénosalyl (1 cuiller à soupe de phénosalyl dans 1 litre d'eau) suivie d'un badigeonnage des amygdales et du pharynx au moyen d'un tampon imbibé de glycérine iodée à 2 p. 100, et d'une instillation nasale d'huile résorcinée mentholée (résorcine : 2 p. 100; menthol : 0,50 p. 100). Cette

(1) Nos premiers résultats ont fait l'objet d'une note dans les *Archives médicales belges*, 70^e année, n° 5, mai 1917, 406-411.

médication était habituellement appliquée matin et soir, une heure après les repas.

Lorsque les germes résistaient de façon anormale à ce traitement, il était répété 3, voire 4 fois par jour; dans les intervalles, les malades faisaient alors des inhalations de vapeurs d'iode, de thymol et de créosote.

Chaque semaine, le traitement était interrompu pendant une journée. Le lendemain matin, un prélèvement abondant des mucosités du rhino-pharynx était pratiqué à l'aide d'un écouvillon d'ouate stérile; pour chaque sujet, nous veillions à ce que l'écouvillon ramenât des mucosités de nombreux endroits de l'arrière-nez, du pharynx et des amygdales. Ces mucosités étaient alors frottées sur du sérum de bœuf coagulé en tube incliné et stérilisé. Les tubesensemencés étaient mis à l'étuve à 37° C. Après 20 à 24 heures d'étuve, les colonies étaient examinées macroscopiquement et microscopiquement (coloration par le bleu de Roux et par la méthode de Gram, éventuellement par le procédé de Neisser). L'examen bactériologique des mucosités était considéré comme négatif, lorsqu'après une journée d'étuve à 37°, le raclage des tubes de sérumensemencés au moyen de ces mucosités ne ramenait pas de bacilles diphtériques longs, moyens, courts à corpuscules polaires, ni de colonies confluentes de bacilles diphtériques courts. Après deux examens négatifs successifs, le sujet était considéré comme indemne et évacué.

Nous avons soumis au traitement local antiseptique 53 diphtériques et 28 porteurs sains de bacilles de Lœffler.

Des *diphtériques*, 47 furent débarrassés de leurs germes en moins de 60 jours : c'est la normale (tableau I).

Trois d'entre eux conservèrent leurs germes moins de 10 jours;

Quatre les virent disparaître du 10^e au 20^e jour;

Huit, du 20^e au 30^e jour;

Quatorze, du 30^e au 40^e jour;

Douze, du 40^e au 50^e jour;

Six, du 50^e au 60^e jour.

En moyenne, ces diphtériques furent stérilisés en 34,9 jours.

Six autres malades conservèrent leurs bacilles plus longtemps,

respectivement 73, 78, 81, 101, 108 et 116 jours. En tenant compte de ces cas exceptionnellement résistants, les diphtériques ne furent stérilisés, par la méthode antiseptique, qu'après 41,4 jours.

TABLEAU I. — Stérilisation du rhino-pharynx par la méthode antiseptique.
Diphtéries aiguës.

	NOMBRE DE DIPHTÉRIQUES DÉBARRASSÉS DE LEURS GERMES :									
	avant le 10 ^e jour :	du 10 ^e au 20 ^e jour :	du 20 ^e au 30 ^e jour :	du 30 ^e au 40 ^e jour :	du 40 ^e au 50 ^e jour :	du 50 ^e au 60 ^e jour :	du 70 ^e au 80 ^e jour :	du 80 ^e au 90 ^e jour :	du 100 ^e au 110 ^e jour :	du 110 ^e au 120 ^e jour :
	3	4	8	14	12	6	2	1	2	1
Nombre de jours au bout des- quels les différents diphtéri- ques furent débarrassés de leurs germes :	10	44	21	32	42	51	73	81	101	116
	8	47	26	31	41	53	78		108	
	10	19	26	32	41	53				
		19	23	34	41	55				
			23	38	45	53				
			23	32	43	60				
			29	39	42					
			24	38	49					
				31	49					
				35	48					
				36	44					
				39	49					
				36						
				35						

Les porteurs sains de bacilles de *Löffler* se montrèrent plus rebelles encore au traitement antiseptique (tableau II).

Sur 25, 22 conservèrent leurs germes de 15 à 70 jours.

Trois d'entre eux furent stérilisés en moins de 20 jours;

Trois, entre le 20^e et le 30^e jour;

Cinq, entre le 30^e et le 40^e jour;

Quatre, entre le 40^e et le 50^e jour;

Deux, entre le 50^e et le 60^e jour;

Cinq, entre le 60^e et le 70^e jour.

En moyenne, ces porteurs sains de germes ne furent stérilisés qu'après 42,7 jours.

Trois porteurs, exceptionnellement résistants, conservèrent leurs bacilles respectivement 81, 105 et 158 jours. En les comptant, les porteurs sains de bacilles de *Löffler* ne furent

débarrassés de leurs germes, par la méthode antiseptique, qu'après un temps moyen de *51,3 jours*.

TABEAU II. — Stérilisation du rhino-pharynx par la méthode antiseptique.
Porteurs sains de germes diphtériques.

	NOMBRE DES PORTEURS DE GERMES STÉRILISÉS :								
	avant le 20 ^e jour :	du 20 ^e au 30 ^e jour :	du 30 ^e au 40 ^e jour :	du 40 ^e au 50 ^e jour :	du 50 ^e au 60 ^e jour :	du 60 ^e au 70 ^e jour :	du 80 ^e au 90 ^e jour :	du 100 ^e au 110 ^e jour :	du 150 ^e au 160 ^e jour :
	3	3	5	4	2	5	1	1	1
Nombre de jours au bout desquels les différents por- teurs de germes furent stérilisés :	18	22	39	43	58	61	81	105	158
	15	26	40	50	55	61			
	20	26	38	47		63			
			38	45		70			
			37			63			

Trois autres porteurs, que nous soumîmes au traitement antiseptique, furent ultérieurement atteints d'angine diphtérique : nous en reparlerons plus loin.

D'août 1916 à février 1917, nous traitâmes nos porteurs de bacilles diphtériques, malades, convalescents et sains, par des insufflations de poudre de sérum antimicrobien de l'Institut Pasteur.

Ce sérum a été préparé la première fois par Louis Martin ; ne pouvant obtenir à l'aide du sérum antidiphtérique ordinaire, surtout antitoxique, la stérilisation rapide des porteurs de germes, L. Martin fabriqua un sérum antimicrobien par injection au cheval de bacilles de Lœffler, chauffés à 100° pendant une heure ; il administra ce sérum localement, sous forme de pastilles qu'il fit sucer par les porteurs de bacilles diphtériques, à la dose d'une dizaine par jour.

Pour permettre l'action du sérum antimicrobien sur les parois des cavités nasales, Dopter le pulvérisa et conseilla de prendre 8 à 10 prises de poudre de sérum par jour.

Les événements actuels m'ont empêché de rassembler les

résultats obtenus par l'emploi du sérum antimicrobien, avant la guerre. Qu'il me soit permis de rappeler simplement avec M. Labbé et Canat que « des essais faits par Dopler, par Roussel, Lesterlin et Sicre, par Darré, Dujarric de la Rivière et Rouché, trop peu nombreux encore pour permettre un jugement, avaient aussi fait heureusement augurer de la méthode ».

Depuis la guerre, P. Ravaut et Magne, M. Labbé et Canat, puis Benard ont publié les résultats qu'ils ont obtenus à l'aide du sérum antimicrobien pulvérisé.

P. Ravaut et Magne fabriquèrent une poudre complexe à base de sérum antimicrobien pulvérisé, auquel ils mélangèrent de l'acide borique, du talc, du camphre et, contre les associations fusos-spirillaires, de l'arsénobenzol. En faisant priser 2 fois par jour, dans chaque narine, une forte pincée de cette poudre, puis en l'insufflant directement sur les amygdales et le pharynx à l'aide d'un simple soufflet à poudre insecticide, ils obtinrent la stérilisation du rhino-pharynx de 16 diphtériques et de 20 porteurs de germes après un temps moyen de 16,9 jours; par des gargarismes et des pulvérisations antiseptiques, des écouvillonnages iodés du rhino-pharynx, etc., ils n'avaient réussi à stériliser 44 diphtériques qu'après un temps moyen de 36,2 jours.

M. Labbé et Canat obtinrent également d'excellents résultats en se servant de la poudre de sérum antimicrobien, insufflée 4 fois par jour à l'aide de l'appareil de l'Institut Pasteur. Alors que, par de grands lavages de gorge avec de l'eau additionnée de liqueur de Labarraque (30 p. 1.000), par l'introduction de pommade résorcinée au 1/10 dans les fosses nasales et par le badiageonage de la gorge à la glycérine iodée à 1/30, répétés 2 fois par jour, ils n'avaient obtenu la stérilisation du rhino-pharynx de 20 diphtériques qu'après un temps moyen dépassant 40 jours, la sérothérapie antimicrobienne leur permit de débarrasser 35 diphtériques de leurs germes en une moyenne de 24 jours.

Les quelques résultats que rapporte Benard plaident aussi en faveur du sérum antimicrobien.

Nous avons également expérimenté la méthode Martin avec succès.

L'appareil que M. Louis Martin a eu la grande amabilité de mettre à notre disposition se compose d'un petit flacon de

verre, sur lequel se visse un insufflateur à poire de caoutchouc; la poudre de sérum sort du flacon par un tube de caoutchouc, auquel peuvent s'adapter des embouts de verre, droits ou coudés, à bord rodés.

La poudre de sérum est conservée dans un flacon spécial, à bouchon fermant hermétiquement, muni d'un dessiccateur. Il importe de tenir ce flacon toujours fermé et de ne retirer, à chaque séance, que la quantité de sérum pulvérisé strictement nécessaire à l'insufflation : même dans le flacon insufflateur, la poudre de sérum s'humidifie et perd de sa pulvérulence.

Avant d'être insufflés, les patients mouchent alternativement l'une et l'autre narine. Il leur est ordonné d'inspirer fortement en même temps qu'ils sont insufflés et de s'abstenir de tousser et de se moucher après l'opération.

On introduit successivement le tube de verre de l'insufflateur dans chaque narine et, par pression brusque de la poire de caoutchouc, on envoie 2 ou 3 jets de poudre de sérum dans chaque fosse nasale. Même opération est pratiquée dans la bouche, pour laquelle on peut utiliser les tubes coudés permettant mieux d'atteindre le pharynx par voie buccale.

Les embouts de verre sont changés pour chaque malade et désinfectés après la séance d'insufflation, par ébullition. Ces insufflations nasales et pharyngées étaient pratiquées 2 fois par jour, matin et soir, après les repas. ,

Nous avons appliqué le traitement à 49 diphtériques et à 65 porteurs sains de bacilles de Lœffler.

La plupart des *diphtériques* (45) conservèrent leurs germes moins de 50 jours (tableau III).

Neuf en furent débarrassés en moins de 10 jours ;

Douze furent stérilisés du 10^e au 20^e jour ;

Quatorze, du 20^e au 30^e jour ;

Cinq, du 30^e au 40^e jour ;

Cinq autres, du 40^e au 50^e jour.

En moyenne, ces cas normaux conservèrent leurs germes 21,5 jours.

Quatre malades furent plus difficilement débarrassés de leurs bacilles : ils les conservèrent 59, 84, 91 et 175 jours. Ces quatre cas anormaux élèvent à 28 jours la durée moyenne de la persistance des bacilles de Lœffler dans le rhino-pharynx

des malades traités par les insufflations de sérum antimicrobien pulvérisé.

TABLEAU III. — Stérilisation du rhino-pharynx par insufflation de poudre de sérum antidiphthérique antimicrobien. Diphthéries aiguës.

	NOMBRE DE DIPHTÉRIQUES DÉBARRASSÉS DE LEURS GERMES :								
	avant le 10 ^e jour :	du 10 ^e au 20 ^e jour :	du 20 ^e au 30 ^e jour :	du 30 ^e au 40 ^e jour :	du 40 ^e au 50 ^e jour :	du 50 ^e au 60 ^e jour :	du 80 ^e au 90 ^e jour :	du 90 ^e au 100 ^e jour :	du 170 ^e au 180 ^e jour :
	9	12	14	5	5	1	1	1	1
Nombre de jours au bout desquels les différents diphté- riques furent débarrassés de leurs germes :	7	13	29	36	41	59	81	91	175
	8	14	24	36	41				
	8	18	21	36	41				
	8	41	24	36	42				
	8	12	21	32	30				
	10	18	21						
	10	11	27						
	3	13	23						
	7	11	23						
		13	22						
		13	23						
		13	29						
			28						
			21						

Les porteurs sains de *bacilles diphtériques* ont été plus rapidement débarrassés de leurs germes par la méthode Martin que les malades soumis au même traitement (tableau IV).

Des 65 porteurs sains, 62 furent stérilisés en moins de 50 jours :

Vingt et un le furent en moins de 10 jours ;

Vingt-deux, entre le 10^e et le 20^e jour ;

Neuf, entre le 20^e et le 30^e jour ;

Six, entre le 30^e et le 40^e jour ;

Quatre, entre le 40^e et le 50^e jour.

Le temps moyen nécessaire à la stérilisation des porteurs sains de germes diphtériques par la méthode Martin est normalement de 18,5 jours.

Deux porteurs exceptionnellement résistants, qui conservèrent leurs germes respectivement 96 et 102 jours, élèvent ce temps moyen à 21 jours.

Le 65^e porteur de bacilles de Lœffler fit, au cours de son séjour à l'hôpital, une angine diphthérique à fausses membranes. Nous en reparlerons bientôt.

TABEAU IV. — Stérilisation du rhino-pharynx par insufflation de poudre de sérum antidiphthérique antimicrobien. Porteurs sains de germes diphtériques.

	NOMBRE DE PORTEURS SAINS DE GERMES STÉRILISÉS :						
	avant le 10 ^e jour :	du 10 ^e au 20 ^e jour :	du 20 ^e au 30 ^e jour :	du 30 ^e au 40 ^e jour :	du 40 ^e au 50 ^e jour :	du 90 ^e au 100 ^e jour :	du 100 ^e au 110 ^e jour :
	21	22	9	6	4	1	1
Nombre de jours au bout desquels les différents porteurs de germes ont été stérilisés :	9	15	22	34	48	96	102
	9	13	26	35	50		
	9	13	23	36	49		
	9	18	23	38	49		
	7	16	23	36			
	7	16	21	38			
	7	16	22				
	7	16	29				
	7	19	21				
	7	19					
	7	16					
	7	19					
	7	18					
	8	19					
	8	14					
	8	14					
	10	11					
	10	20					
	10	15					
	9	15					
	9	15					
		18					

Un simple regard jeté sur les tableaux I et III, II et IV où sont détaillés nos résultats, nous montre que, pour la stérilisation des porteurs de bacilles de Lœffler, atteints ou non de diphthérie, la méthode Martin est nettement supérieure à la méthode antiseptique ; elle permet de débarrasser les porteurs de leurs germes beaucoup plus rapidement que ne le fait cette dernière : par la comparaison des différents temps moyens, nous voyons que le gain de temps réalisé grâce à la méthode Martin est de 33 p. 100, quand il s'agit de convalescents de

diphtérie, de 59 p. 100, quand il s'agit de porteurs sains de bacilles de Lœffler.

Il est probable que, par une plus fréquente répétition des séances d'insufflation, la stérilisation des porteurs de bacilles diphtériques pourrait être obtenue plus rapidement encore. Afin de pouvoir comparer les résultats qu'allait nous fournir la méthode Martin avec ceux que nous avions obtenus par la méthode antiseptique, nous n'avions fait insuffler nos porteurs de germes que deux fois par jour. Ultérieurement, nous fîmes insuffler quatre fois par jour un lot de 25 porteurs sains de bacilles de Lœffler : ils furent plus rapidement stérilisés que ceux qui avaient reçu seulement deux insufflations par jour (tableau V).

TABEAU V. — Stérilisation du rhino-pharynx par insufflation de poudre de sérum antidiphtérique antimicrobien. Traitement intensif. Porteurs sains de germes diphtériques.

	* NOMBRE DE PORTEURS SAINS DE GERMES STÉRILISÉS :					
	avant le 10 ^e jour :	du 10 ^e au 20 ^e jour :	du 20 ^e au 30 ^e jour :	du 30 ^e au 40 ^e jour :	du 40 ^e au 50 ^e jour :	du 60 ^e au 70 ^e jour :
	15	6	1	1	1	1
Nombre de jours au bout des- quels les différents porteurs de germes ont été stérilisés :	7	11	21	33	42	63
	7	11				
	7	14				
	7	12				
	10	13				
	7	16				
	7					
	7					
	10					
	10					
	6					
	7					
	6					
	6					
	10					

En effet, de ces 25 porteurs quinze furent débarrassés de leurs germes pendant les 10 premiers jours de leur traitement ;

Six furent stérilisés du 10^e au 20^e jour ;

Un, du 20^e au 30^e ;

Un, du 30° au 40°;

Un, du 40° au 50°.

Ces 24 cas normaux furent stérilisés après un temps moyen de *11,9 jours*.

Le 25° porteur, qui conserva ses germes 63 jours, élève la moyenne globale à *14 jours*.

Rappelons que les porteurs sains de bacilles de Lœffler, traités par les insufflations biquotidiennes de sérum antimicrobien, ne furent stérilisés qu'après un temps moyen normal de *18,5 jours*, global de *21 jours*.

Nous avons mentionné plus haut que 3 des 28 porteurs sains de bacilles de Lœffler soignés à St-Ildesbald par la méthode antiseptique furent atteints, au cours de leur traitement, d'angine diphtérique à fausses membranes, respectivement 9, 10 et 38 jours, après leur entrée à l'hôpital; ces 3 cas représentent 10,7 p. 100 du nombre total des porteurs sains de germes soumis à la médication antiseptique.

Des 90 porteurs sains de bacilles de Lœffler traités par la méthode Martin, un seul présenta, au cours de son traitement, des accidents diphtériques aigus: il fut atteint d'angine diphtérique à fausses membranes, 15 jours après son entrée à l'hôpital. Ce cas unique ne représente que 1,1 p. 100 du nombre total des porteurs sains de bacilles de Lœffler, que nous traitâmes par des insufflations de sérum antidiphtérique anti microbien pulvérisé.

La rareté relative du nombre des cas de diphtérie aiguë se déclarant chez les porteurs sains de germes soignés par la méthode Martin est également un argument — moins puissant toutefois que les résultats rapportés plus haut — en faveur du traitement des porteurs de bacilles de Lœffler, par des insufflations de poudre de sérum.

Nos résultats concordent donc entièrement avec ceux des auteurs qui ont essayé la sérothérapie antimicrobienne locale pour la désinfection des porteurs de bacilles diphtériques.

Toutefois, avant la guerre, le professeur Nolf avait essayé, à Liège, de débarrasser de leurs germes les porteurs de bacilles de Lœffler, par des insufflations de pastilles de sérum Martin

pulvérisées : les résultats qu'il obtint par ce traitement furent inférieurs à ceux que lui avait donnés la méthode antiseptique.

Pour trouver la raison de cette divergence de résultats, nous traitâmes, sur les conseils de M. Nolf, un lot de porteurs de bacilles diphtériques par des insufflations de sérum *antiméningococcique* pulvérisé, préparé par l'Institut Pasteur pour la stérilisation des porteurs de méningocoques.

De février 1917 à juillet 1917, nous avons soumis 28 diphtériques et 51 porteurs sains des bacilles de Loeffler à des insufflations biquotidiennes de sérum antiméningococcique pulvérisé, pratiquées comme les insufflations de poudre de sérum antidiphtérique.

Cette seule expérience ne nous apprit pas la cause de l'échec de M. Nolf, vraisemblablement dû à la pulvérulence insuffisante de la poudre dont il s'est servi, mais elle aboutit à ce résultat paradoxal : le sérum antiméningococcique stérilisa plus rapidement les porteurs de bacilles de Loeffler que le sérum antidiphtérique.

En effet, des 28 diphtériques soignés par les insufflations de sérum antiméningococcique, 26 furent débarrassés de leurs germes en moins de 40 jours (tableau VI).

TABLEAU VI. — Stérilisation du rhino-pharynx par insufflation de poudre de sérum antiméningococcique. Diphtéries aiguës.

	NOMBRE DE DIPHTÉRIQUES DÉBARRASSÉS DE LEURS GERMES :				
	avant le 10 ^e jour :	du 10 ^e au 20 ^e jour :	du 20 ^e au 30 ^e jour :	du 30 ^e au 40 ^e jour :	
	5	8	9	4	
Nombre de jours au bout desquels les différents diphté- riques ont été dé- barrassés de leurs germes :	9	20	23	36	2 convalescents de diph- térie ont été évacués avant la stérilisation de leur rhino-pharynx, après 108 et 117 jours de trai- tement.
	7	11	30	38	
	6	12	23	31	
	8	14	22	39	
	7	14	30		
		20	27		
		12	21		
		19	27		
			25		

Cinq d'entre eux furent stérilisés avant le 10^e jour;

Huit, du 10^e au 20^e jour;

Neuf, du 20^e au 30^e jour;

Quatre, du 30^e au 40^e jour.

Le sérum antiméningococcique pulvérisé débarrassa ces diphthériques normaux de leurs germes, en un temps moyen de 20,3 jours.

Deux diphthériques, anormalement résistants, que nous dûmes évacuer encore porteurs de germes, après 108 et 117 jours de traitement, élèvent le temps moyen global à un minimum de 26,9 jours.

Des 51 porteurs sains de bacilles de Lœffler, 49 furent stérilisés en moins de 50 jours (tableau VII).

TABLEAU VII. — Stérilisation du rhino-pharynx
par insufflation de poudre de sérum antiméningococcique.
Porteurs sains de germes diphthériques.

	NOMBRE DE PORTEURS SAINS DE GERMES STÉRILISÉS :						
	avant le 10 ^e jour :	du 10 ^e au 20 ^e jour :	du 20 ^e au 30 ^e jour :	du 30 ^e au 40 ^e jour :	du 40 ^e au 50 ^e jour :	du 50 ^e au 60 ^e jour :	du 120 ^e au 130 ^e jour :
	20	18	5	4	2	1	1
Nombre de jours au bout desquels les différents porteurs de germes ont été stérilisés :	5	11	21	33	41	59	128
	5	17	24	39	41		
	6	11	24	40			
	6	17	24	38			
	6	18	28				
	6	18					
	6	13					
	6	20					
	7	17					
	7	18					
	7	17					
	7	20					
	7	20					
	7	12					
	7	12					
	7	14					
	7	13					
	7	12					
	7						
	7						

Vingt d'entre eux virent leurs germes disparaître avant le 10^e jour ;

Dix-huit, du 10^e au 20^e jour ;

Cinq, du 20^e au 30^e jour ;

Quatre, du 30^e au 40^e jour ;

Deux, du 40^e au 50^e jour.

Ces porteurs sains de germes, normaux, furent stérilisés après un temps moyen de *15,6 jours*.

Deux porteurs sains de bacilles de Lœffler, plus rebelles au traitement, ne furent débarrassés de leurs germes qu'après 59 et 128 jours : ils élèvent le temps moyen global à *18,6 jours*.

Il est probable que, toutes choses étant égales, le sérum antiméningococcique pulvérisé eût stérilisé les porteurs de bacilles de Lœffler aussi rapidement que la poudre de sérum antidiphthérique. S'il nous a paru un peu plus actif que cette dernière, c'est que nous l'avons appliqué pendant la belle période de l'année, tandis que nous avons surtout employé le sérum antidiphthérique pendant les mois d'automne et d'hiver. Nous avons pu nous rendre compte de cette influence saisonnière, en groupant les résultats obtenus par la méthode antiseptique, d'après les mois durant lesquels nos porteurs de germes avaient été soignés : d'août 1915 à février 1916, la méthode antiseptique a débarrassé les diphtériques de leurs germes, en un temps moyen normal de *36,7 jours*, les porteurs sains de bacilles de Lœffler en un temps moyen normal de *43,7 jours* ; de février 1916 à août 1916, le traitement restant le même, ces moyennes tombèrent respectivement à *32,4* et à *40 jours*.

En résumé, les insufflations de sérum antiméningococcique pulvérisé stérilisent aussi rapidement les porteurs de bacilles de Lœffler, malades, convalescents ou sains, que les insufflations de poudre de sérum antidiphthérique.

Ces deux méthodes de traitement des porteurs de germes diphtériques sont nettement supérieures à la méthode antiseptique.

La supériorité de la méthode Martin sur le traitement par les antiseptiques ne peut donc être attribuée à une action spé-

cifique du sérum antidiphtérique antimicrobien, due à la sensibilisatrice qu'il contient.

Les sérums pulvérisés agissent-ils simplement de façon mécanique, à la manière d'une poudre inerte, en irritant les muqueuses, en les hyperémiant et en provoquant ainsi un appel de phagocytes à leur surface?

Augmentent-ils la défense de l'organisme en modifiant localement, par les molécules étrangères qu'ils apportent, l'équilibre colloïdal des humeurs?

Des recherches ultérieures l'établiront peut-être.

Quoi qu'il en soit, retenons surtout de nos résultats que les insufflations nasales et pharyngées de poudre de sérum sont actuellement le meilleur traitement dont nous disposons pour débarrasser rapidement de leurs germes les porteurs de bacilles diphtériques.

AOÛT 1917.

BIBLIOGRAPHIE

- R. BÉNARD. — Les porteurs de bacilles diphtériques. Leur traitement par les insufflations de poudre de sérum antimicrobien. *Presse médicale*, 1917, n° 27, p. 275-276.
- M. LABBÉ et G. CANAT. — Le traitement des porteurs de bacilles diphtériques. *Paris médical*, 1917, n° 4, p. 9-10.
- E. MOSNY. — Les enseignements d'une épidémie. Prophylaxie scolaire de la diphtérie. *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1917, n° 2, p. 126-160.
- P. RAVAUT et P. MAGNE. — Le traitement local de la diphtérie. *Archives de médecine et de pharmacie militaires*, 1913, 8 p.
- SOBERNHEIM. — Epidemiologie und Prophylaxie der Diphtherie, *Centralblatt für Bakteriologie*, 1913, p. 36, cit. in M. MEUNIER : Les notions nouvelles sur la diphtérie. *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1913, n° 11, p. 1229-1242.

ÉTUDES
SUR LE BACILLE D'EBERTH
ET LES BACILLES PARATYPHIQUES

(QUATRIÈME MÉMOIRE)

VIRULENCE DE NOMBREUX ÉCHANTILLONS

par M. NICOLLE, M^{lle} A. RAPHAEL et E. DEBAINS.

Nous interrompons, momentanément, la suite des mémoires consacrés aux caractères antigènes du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques, pour faire connaître une première série d'expériences, concernant la virulence de ces germes.

Afin d'apprécier nettement les résultats de nos recherches (actuelles et ultérieures), il convient de bien s'entendre sur le sens des trois expressions : *pouvoir pathogène, pouvoir toxigène, virulence*.

Tout microbe est pathogène, lorsqu'il se montre capable d'engendrer des troubles morbides — *rien de plus*.

Tout microbe est toxigène, lorsqu'il sécrète un poison spécifique.

Tout microbe est virulent, lorsqu'il se multiplie dans l'organisme attaqué et l'envahit plus ou moins vite et plus ou moins complètement.

En dernière analyse, les microbes ne sont guère pathogènes que parce qu'ils empoisonnent l'économie. *Mais* le degré de leur pouvoir toxigène et l'activité des poisons fournis, d'une part, l'absence, la présence, l'intensité de la virulence, d'autre part, interviennent d'une façon *essentielle* et dans le mécanisme des maladies microbiennes et dans leur traitement. Rappelons quelques faits typiques.

Le *bacillus botulinus* sécrète sa toxine au sein de divers aliments; ceux-ci deviennent « vénéneux » et peuvent alors tuer l'homme (ainsi que les animaux), dont les tissus vivants ne

permettent pas, cependant, le développement du microbe de van Ermengem. — *Donc* : pouvoir pathogène élevé, dû à un pouvoir toxigène élevé; absence de virulence; maladie correspondante toxique; thérapeutique antitoxique.

Le vibrion septique et le *bacterium Chauvoei* (seul et même organisme, selon nous) peuvent sécréter leur poison *in vivo*, mais ils disparaîtraient rapidement de l'organisme et demeureraient inoffensifs si ce poison ne possédait pas une faculté nécrosante très marquée. C'est dans les tissus nécrosés (parlant, dans la matière morte) que se cultivent les germes et leur développement reste intimement lié à la mortification préalable des éléments anatomiques. — *Donc* : pouvoir pathogène élevé, dû, ici encore, à un pouvoir toxigène élevé (Roux); absence de virulence; maladie correspondante toxique; thérapeutique antitoxique (M. Nicolle, E. Cesari et M^{lle} A. Raphaël).

Le bacille tétanique, incapable de persister *in vivo*, ne devient dangereux que par les conditions de culture que lui créent et le traumatisme et les germes associés (Roux, Vaillard): double source de nécrose.

Le bacille diphtérique semble posséder une certaine « virulence de surface », mais la mortification des parties atteintes, sous l'influence du poison spécifique, doit jouer le rôle dominant, puisque la thérapeutique antitoxique arrête le développement des fausses membranes.

Le bacille de Preisz-Nocard se montre à la fois très virulent et très toxique. C'est la virulence qui représente incontestablement le facteur essentiel, comme on peut le prouver en deux mots. Le sérum des chevaux atteints de lymphangite ulcéreuse possède un haut pouvoir antitoxique (M. Nicolle, Loiseau, Forgeot et Cesari). Or, cette curieuse propriété n'empêche pas le progrès des lésions caractéristiques, alors que la bactériothérapie amène sans difficulté leur rétrocession (Truche).

Passons, pour abréger, aux microbes qui déterminent une septicémie rapide chez le lapin et la souris (tel, le pneumocoque). Ici, la virulence atteint son maximum et « gouverne » toute l'évolution des accidents. La fonction toxigène demeure très réduite pour chaque germe envisagé individuellement et ne constitue un péril que par suite de l'abondance incroyable

des individus, c'est-à-dire par suite de l'extrême multiplication *in vivo* du pneumocoque (résultat de son extrême virulence). — D'où, thérapeutique uniquement antimicrobienne (Neufeld, Flexner, Truche).

Nous nous contenterons de ces quelques exemples. Ils légitiment notre distinction, simple et précise, entre le pouvoir toxigène et la virulence; caractères absolument indépendants, souvent même divergents chez un microbe donné.

Rien de plus facile que d'établir la *généralité des notions précédentes*. Pour cela, modifions doublement notre point de vue et « sautons » des maladies *bactériennes* des *animaux* aux maladies *cryptogamiques* des *plantes*. Voici ce que nous apprennent les auteurs (quand on se donne la peine de grouper leurs travaux et d'en comparer les résultats).

Certains champignons envahissent plus ou moins profondément les tissus végétaux et détruisent ces tissus comme conséquence de leur développement *in vivo*. Dans la règle, il s'agit de nécrose, tantôt sèche, tantôt humide, selon la richesse en eau des organes atteints et l'état de l'atmosphère. On a souvent noté que le parasite « émigre » des parties malades vers les parties encore saines, disparaissant ainsi des premières lorsqu'elles sont totalement désintégrées. De tels champignons offrent les stigmates caractéristiques des organismes virulents.

D'autres cryptogames ne se développent dans les tissus qu'après les avoir tués. Le plus bel exemple est fourni par la *sclerotinia Libertiana*. Nous empruntons à de Bary les faits suivants. Le parasite, déposé sur une jeune tige (fève), s'y multiplie contre les cellules épidermiques, auxquelles ses crampons le maintiennent fixé. Il sécrète un poison très actif, qui nécrose l'épiderme, puis le parenchyme cortical. *Alors seulement*, il peut envahir les tissus mortifiés et se cultiver abondamment, déterminant la nécrose des parties plus profondes. Et ainsi de suite, jusqu'à ce que la plante meure. La *sclerotinia Libertiana* apparaît douée d'un haut pouvoir toxigène et totalement dépourvue de virulence.

Ces notions nécessaires étant établies, nous allons rapporter une première série d'expériences, concernant la *virulence* du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques. Leur *propriété*

toxigène sera simplement mentionnée, là où elle se manifeste au premier plan. Indépendante de la virulence, comme il vient d'être dit, elle réclame des études spéciales et détaillées, qui viendront ultérieurement.

Nos recherches ont porté sur les lapins (animaux de 2.000 gr.), les cobayes (mâles — 500-600 gr.) et les souris (20 gr.). On injectait (doses très variables) des cultures en bouillon-Martin glucosé (0,2 p. 100), âgées de 24 heures et développées à 37°.

Nous envisagerons, successivement : les *résultats* de nos expériences (*échantillons normaux*) et les *résultats* de nos expériences (*échantillons anormaux*); puis, nous présenterons quelques *conclusions générales*.

Sous le nom d'échantillons normaux ou anormaux, nous entendons les spécimens, typiques ou non, *quant à leurs caractères biologiques* (voir notre premier mémoire). Un certain nombre d'échantillons normaux, étudiés ici, ne figurent pas dans nos travaux antérieurs.

RÉSULTATS DE NOS EXPÉRIENCES (ÉCHANTILLONS NORMAUX)

BACILLE PARATYPHIQUE B

EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES.

Injections sous-cutanées.

Vingt-cinq échantillons; dose uniforme : 1 cent. cube. — Tous les germes engendrent une lésion locale; 5 seulement amènent la mort (3-10 jours). Les sujets, encore en vie 12 jours après l'inoculation, ont été sacrifiés et étudiés au point de vue anatomo-pathologique et bactériologique.

Symptômes. — Émaciation nulle ou très variable. Localement : tantôt bourbillon, s'ouvrant soit par usure lente de la peau, soit par escarre secondaire; tantôt escarre primitive, suivie de bourbillon. L'escarre primitive revêt généralement le type V (mode mineur de la nécrose humide; V tache violette), rarement le type franchement humide, parfois une forme intermédiaire.

Lésions (internes). — Rate hypertrophiée. Nécroses et abcès du foie assez communs. Bile ordinairement purulente. Parfois, péricardite suppurée.

Examen bactériologique. — Persistance habituelle des germes *loco læso*. Dans la moitié des cas environ, cultures négatives avec le sang du cœur, la rate et la bile; dans l'autre moitié, cultures souvent positives avec le sang et la rate, presque toujours avec la bile.

Conclusions. — Le bacille paratyphique B persiste volontiers au point inoculé; il y détermine constamment (fût-ce avant de disparaître) la production d'un exsudat, qu'il nécrose ensuite. Il peut envahir l'organisme, demeurer en circulation, infecter les viscères, s'installer dans la bile. Les abcès du foie, l'état purulent de la bile et des épanchements péricardiques éventuels, attestent son caractère pyogène; les nécroses hépatiques, son caractère toxique, dont la plus haute expression se manifeste par la mort, parfois rapide, des sujets inoculés. — Donc : *virulence très nette, dans un certain nombre de cas.*

Injectons intraveineuses.

Trois échantillons: le 1^{er} tue à 10^{-1} cent. cube, le 2^e à 10^{-2} , le 3^e à 10^{-2} et parfois à 10^{-3} . Mort en 3 à 18 jours. Les sujets survivants ont été sacrifiés 2 mois à 2 mois et demi après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation, agonie longue (pouvant durer 3 jours), quand les animaux succombent tardivement.

Lésions (internes). — Bile souvent purulente; péricardite (suppurée) rare.

Examen bactériologique. — *Sujets morts « spontanément ».* Dans un tiers des cas environ, cultures positives avec le sang; dans presque tous les cas, avec la rate et la bile; une fois, avec l'urine. — *Animaux sacrifiés.* — Présence des germes, une seule fois, dans la rate.

Conclusions. — Le bacille paratyphique B, introduit par la voie veineuse (dose bien plus faible que tout à l'heure), demeure au maximum 5 jours dans le sang; il persiste longtemps dans la bile et dans la rate (parfois même très longtemps dans cette dernière). — Donc : *virulence incontestable.* Notons (sans l'expliquer) que la péricardite suppurée se montre beaucoup moins fréquente ici que lors d'injection sous-cutanée.

Injectons intratesticulaires.

Dix échantillons. Tous engendrent une lésion locale. Les uns tuent à 10^{-1} cent. cube, les autres à 10^{-2} , d'autres à 10^{-3} ; la terminaison fatale (1-10 jours) dépend de la dose et de l'échantillon. Les sujets survivants ont été sacrifiés 14 jours à 5 mois après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation variable. Lors des cas mortels, agonie parfois très longue. — Localement. Tuméfaction du testicule, qui atteint volontiers la grosseur d'une noix et se fixe dans le scrotum ou l'abdomen. Quand l'animal doit guérir, l'organe redevient mobile après quelques jours et s'atrophie progressivement en s'indurant. Jamais on n'observe d'ouverture, malgré le ramollissement des parties et la distension de la peau. — Complications : péritonite (sensibilité extrême du ventre); périostique du sternum (observée 1 fois — a guéri); paraplégie flasque (observée 1 fois — a guéri).

Lésions (internes). — Suivant les cas, on note, au niveau du testicule, de la congestion, de la nécrose ou de l'atrophie. Mentionnons encore : la funiculite, la spermocystite, la cystite — et même de légères altérations du testicule non inoculé. La péritonite n'est pas rare, en l'absence de toute rupture de la glande mâle. On rencontre aussi des abcès du rein, de la péri-cardite suppurée, des nécroses hépatiques. La bile ne se montre pas habituellement purulente.

Examen bactériologique. — *Sujets morts « spontanément ».* Présence constante des germes dans le sang, la rate et la bile. — *Sujets sacrifiés.* Seule, la bile peut contenir des microbes, mais elle peut en contenir 26 jours après l'inoculation.

Conclusions. — Le bacille paratyphique B détermine toujours une lésion locale, tantôt nécrotique, tantôt « inflammatoire » et atrophiante. Il persiste longtemps dans le sang et la rate, plus longtemps encore dans la bile. Il manifeste son pouvoir pyogène par des suppurations variées et sa toxicité par les nécroses et par la mort. *Sa virulence éclate nettement* ici. Son pouvoir envahissant, que favorise sans conteste la culture intratesticulaire, dépasse de beaucoup celui que nous ont révélé les injections sous-cutanées.

EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS.

Injections sous-cutanées.

Vingt-deux échantillons; dose uniforme : 1 cent. cube. Tous les germes engendrent une lésion locale; 2 fois seulement la mort est survenue (en 9 jours). Les animaux survivants ont été sacrifiés 12 jours après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation inconstante; parfois, diarrhée. Localement: comme chez le cobaye, mais complications infectieuses fréquentes.

Lésions (internes). — Rarement, hypertrophie de la rate et nécroses du foie.

Examen bactériologique. — Persistance habituelle des germes *loco læso*. Une seule fois, cultures positives avec le sang, la rate et la bile.

Conclusions. — Dans la règle, les microbes demeurent au point inoculé, sans tendance à l'envahissement. Ils peuvent cependant tuer (par intoxication), lorsqu'il s'agit de sujets particulièrement sensibles.

Injections intraveineuses.

Six échantillons. La mort survient, le plus souvent, avec 10^{-1} cent. cube (1-60 jours); avec 10^{-2} elle n'a jamais lieu, mais les germes persistent éventuellement dans l'économie. Les sujets survivants ont été sacrifiés 20 jours à 4 mois après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation; diarrhée. Nous avons observé 3 fois de la paraplégie spasmodique (guérissant ou aboutissant à la mort).

Voici comment se présentent ces troubles nerveux: talon surélevé et déjeté en dehors; atrophie du train postérieur; incontinence des matières; parfois alopecie de la paroi abdominale.

Lésions (internes). — Habituellement: abcès du foie et du rein, nécroses hépatiques. Bile d'ordinaire purulente; parfois

vésicule hypertrophiée, avec parfois épaissies (aspect de gros intestin). Chez un sujet, abcès miliaires de l'appendice (bacille paratyphique B au sein des lésions).

Examen bactériologique. — *Sujets morts* « spontanément ». Pour la moitié des cas, culture positive avec le sang; pour presque tous les cas, avec la rate et la bile; jamais, avec l'urine. — *Sujets sacrifiés*. Présence des germes, dans la bile seule, chez les 2/3 des animaux environ. La bile peut se montrer infectée 3 mois et demi après l'inoculation.

Conclusions. — Le bacille paratyphique B, introduit par la voie veineuse (dose plus faible que tout à l'heure), demeure peu de jours dans le sang; il persiste longtemps dans la rate et la bile (parfois même très longtemps dans cette dernière). Il peut déterminer : des suppurations viscérales; une violente cholécystite; des lésions toxiques du foie; enfin, un empoisonnement mortel, à marche plus ou moins rapide. *Sa virulence se montre en pleine lumière.* — Nous ignorons le mécanisme de la paralgie spasmodique, signalée plus haut.

EXPÉRIENCES SUR LES SOURIS (INJECTIONS SOUS-CUTANÉES).

Huit échantillons. Les uns tuent à 10^{-4} cent. cube, les autres à 10^{-2} ... 10^{-8} .

Pas de symptômes spéciaux (immobilité, yeux collés, poil piqué, refroidissement...) Mort plus ou moins rapide (4 jour-6 semaines). — *Post obitum* : abcès du foie, bile purulente. — Germes parfois très abondants dans le sang (visibles au microscope). — *Donc* : le bacille paratyphique B se montre *très virulent* pour la souris, chez laquelle il peut déterminer une véritable septicémie.

BACILLE PARATYPHIQUE A

EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES.

Injections sous-cutanées.

Dix échantillons; dose uniforme : 1 cent. cube. Lésion locale inconstante; jamais de terminaison mortelle. Tous les animaux ont été sacrifiés 12 jours après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation nulle ou peu marquée. Localement, tantôt simple empâtement transitoire (c'est-à-dire à réaction quasi nulle); tantôt bourbillon, ouvert soit par usure de la peau soit par escarre secondaire; tantôt escarre primitive du type V, suivie de bourbillon. Lésions locales moins étendues que celles qui suivent l'injection du bacille paratyphique B.

Lésions (internes). — Font constamment défaut.

Examen bactériologique. — Persistance des germes, *loco læso*, chez la moitié des sujets. Présence, une seule fois, dans la bile.

Conclusions. — Le bacille paratyphique A peut disparaître du tissu cellulaire avant d'avoir déterminé des altérations sérieuses. Il n'envahit point réellement l'organisme du cobaye, car sa présence dans la bile seule (et non altérée) demeure exceptionnelle. — *Donc : pas de virulence*, chez le cobaye inoculé sous la peau.

Injections intraveineuses.

Trois échantillons; dose uniforme : 10^{-1} cent. cube. Jamais de terminaison mortelle. Tous les animaux ont été sacrifiés 1 mois et demi à 2 mois après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation transitoire. Mentionnons le développement d'*accidents nerveux*, observés une seule fois.

Voici le détail des faits. 8 jours après l'injection, parésie du train postérieur, avec tremblement de la patte gauche. Puis : paraplégie, diarrhée, escarre de la face externe de la patte gauche, coïncidant avec la chute des poils de ce membre. Enfin : cicatrisation de l'ulcère d'origine nécrotique, régénération des poils, guérison de la paraplégie, mais persistance d'une atrophie musculaire de la patte.

Lésions (internes). — Nulles.

Examen bactériologique. — Négatif.

Conclusion. — Pas de virulence appréciable. Accidents nerveux possibles, dont le mécanisme demeure inconnu.

Injections intratesticulaires.

Six échantillons; dose uniforme : 10^{-1} cent. cube. Jamais de terminaison mortelle. Tous les animaux ont été sacrifiés 2 mois après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation légère. Hypertrophie testiculaire inconstante, mais fatalement suivie d'atrophie, quand elle survient.

Lésions (internes). — Pas de nécrose de la glande génitale.

Examen bactériologique. — Présence des germes, une seule fois, dans l'urine.

Conclusions. — Persistance habituellement peu prolongée *loco læso*; suffisante, cependant, pour amener, chez certains sujets, l'atrophie de l'organe inoculé. Envahissement (par continuité) exceptionnel et limité à la vessie. — *Donc* : pas de virulence réelle.

EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS.

Injections sous-cutanées.

Dix échantillons; dose uniforme : 1 cent. cube. Lésion locale inconstante; terminaison mortelle dans 2 cas seulement (7 jours). Les animaux survivants ont été sacrifiés 12 jours après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation nulle ou très variable; une fois, conjonctivite. Localement : tantôt empâtement transitoire; tantôt bourbillon, ouvert par usure de la peau; tantôt escarre primitive du type V, suivie de bourbillon.

Lésions (internes). — Quelquefois atrophie de la rate.

Examen bactériologique. — Persistance locale des germes, rare; absence au loin, constante.

Conclusions. — *Disparition rapide au point inoculé; jamais d'envahissement* (on n'a pu déterminer la nature de la conjonctivite observée chez un seul animal). Mort possible (par intoxication), pour des sujets exceptionnellement sensibles.

Injections intraveineuses.

Sept échantillons. 4 tuent régulièrement au centimètre cube, irrégulièrement à 10^{-1} . Les sujets survivants ont été sacrifiés 2 mois après l'inoculation.

Symptômes. — On observe : tantôt des accidents suraigus (suivis d'une mort plus ou moins rapide), tantôt des troubles d'allure lente, soit mortels, soit curables.

Accidents suraigus. Une heure environ après l'injection, polypnée, état parétique, cris; mort (rare) ou sédation des symptômes. Dans ce dernier cas : émaciation croissante, diarrhée, terminaison fatale en 3-9 jours.

Phénomènes lents. — Émaciation progressive ou transitoire, diarrhée habituelle, mort (6-39 jours) ou guérison.

Lésions (internes). — Cas suraigus : rien de spécial. Cas lents : parfois hypertrophie et épaississement de la vésicule biliaire; généralement, bile épaisse et blanchâtre.

Examen bactériologique. — Cultures toujours négatives avec le sang. Cultures positives : 4 fois avec la rate, 4 fois avec l'urine, 4 fois avec la bile (où les germes peuvent se conserver jusqu'à 2 mois).

Conclusions. — Les accidents suraigus (qui ne s'observent que si l'on a injecté un centimètre cube de microbes) révèlent une intoxication brutale; les phénomènes lents, un empoisonnement progressif. Les germes disparaissent rapidement du sang et des viscères. Dans la bile seule, ils peuvent demeurer longtemps. Tout indique l'absence de réelle virulence du bacille paratyphique A, mais aussi sa notable toxicité.

EXPÉRIENCES SUR LES SOURIS (INJECTIONS SOUS-CUTANÉES).

Quinze échantillons. Les uns peuvent tuer à $5 \cdot 10^{-1}$ cent. cube, les autres à 10^{-1} (généralement avec infection surajoutée), deux demeurent inactifs. Mort plus ou moins rapide (1-45 jours). Chez les animaux survivants, sacrifiés après deux mois, l'organisme se montre stérile.

Rien de spécial *intra vitam* et *post obitum*. — Cultures positives avec le sang, dans plus de la moitié des cas, mais absence de germes au microscope. *Chez la plupart des sujets qui meurent d'infection surajoutée, celle-ci est due au bacille paratyphique B.* — Donc : le bacille paratyphique A apparaît bien moins virulent que le bacille paratyphique B.

Le bacille paratyphique A n'est pas le seul microbe qui puisse « faire sortir » le bacille paratyphique B, hôte éventuel de la souris; parmi les autres

bactéries, jouissant de la même faculté, citons le pneumocoque. Rappelons aussi que des virus filtrants (fièvre jaune, peste porcine) « font sortir », avec une fréquence bien connue, le bacille paratyphique B, chez l'homme et le porc.

BACILLE TYPHIQUE

EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES.

Injections sous-cutanées.

Vingt-deux échantillons ; dose uniforme : 1 cent. cube. — Lésion locale constante, mais pas de terminaison mortelle. Tous les animaux ont été sacrifiés 12 jours après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation nulle ou très variable. Localement : tantôt bourbillon, s'ouvrant soit par usure de la peau, soit par escarre secondaire ; tantôt escarre primitive du type V, suivie de bourbillon. Lésions locales habituellement moins étendues que celles qui suivent l'injection du bacille paratyphique B.

Lésions (internes). — Parfois, rate hypertrophiée.

Examen bactériologique. — Persistance fréquente, *loco læso*. Présence, une fois dans la rate et une fois dans la bile.

Conclusions. — Le bacille typhique *se comporte*, pratiquement, *comme le bacille paratyphique A*. Il disparaît, cependant, un peu moins facilement de l'organisme.

Injections intraveineuses.

Trois échantillons ; dose uniforme : 10^{-1} cent. cube. Jamais de terminaison mortelle. Tous les animaux ont été sacrifiés 2 mois après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation faible et transitoire.

Lésions (internes). — Nulles.

Examen bactériologique. — Négatif.

Conclusions. — *Pas de virulence appréciable.*

Injectons intratesticulaires.

Quatre échantillons; dose uniforme : 10^{-1} cent. cube. — Mort inconstante, avec 2 échantillons. Tous les animaux survivants ont été sacrifiés 2 mois après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation habituellement faible et transitoire. Localement. Tuméfaction du testicule, fixation, puis retour de la mobilité et atrophie. Une seule fois, nécrose (ouverture, suivie de guérison). Pas de complications.

Lésions (internes). — Nulles.

Examen bactériologique. — Négatif.

Conclusions. — Comme pour le bacille paratyphique A. Pas de virulence réelle.

EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS.

Injectons sous-cutanées.

Vingt-deux échantillons; dose uniforme : 1 cent. cube. — Lésion locale constante; terminaison mortelle dans 3 cas (5, 6 et 10 jours). Les animaux survivants ont été sacrifiés 12 jours après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation, souvent très marquée. Localement : comme chez le cobaye.

Lésions (internes). — Une fois, atrophie des viscères.

Examen bactériologique. — On trouve, dans certains cas, les germes *loco læso*; ils font toujours défaut ailleurs.

Conclusions. — Comme pour le bacille paratyphique A.

Injectons intraveineuses.

Neuf échantillons. Un seul tue (au cent. cube). Les animaux survivants ont été sacrifiés 1 mois à 3 mois et demi après l'inoculation.

Symptômes. — Émaciation nulle ou très variable. Deux fois conjonctivite, deux fois paraplégie spasmodique légère.

Lésions (internes). — Nulles.

Examen bactériologique. — Cultures positives avec la rate et la bile, chez un animal mort « spontanément » — et avec la bile, chez un animal sacrifié après 1 mois.

Conclusions. — *Pas de virulence* appréciable. Nature de la conjonctivite, inconnue (rappelons que la conjonctivite a été signalée, plus haut, chez un lapin qui avait reçu du bacille paratyphique A sous la peau). De même, pour la nature de la paraplégie spasmodique (signalée, plus haut, chez 3 lapins qui avaient reçu du bacille paratyphique B dans les veines).

EXPÉRIENCES SUR LES SOURIS (INJECTIONS SOUS-CUTANÉES).

Trente échantillons. 6 tuent irrégulièrement à 5.10^{-1} cent. cube, 9 régulièrement (mais pas à 10^{-1}), 1 régulièrement à 10^{-1} , 14 demeurent inactifs. Mort plus ou moins rapide (1-28 jours). Chez les animaux survivants, sacrifiés après 1 mois et demi, l'organisme se montre stérile.

Rien de spécial *intra vitam*; abcès du foie, à l'autopsie, chez un sujet. — Le sang ne fournit pas toujours de cultures positives, quand les animaux meurent en 24 heures; il n'en fournit jamais quand ils succombent après 2 jours.

Donc : le bacille typhique apparaît bien moins virulent que le bacille paratyphique B.

RÉSUMÉ

CARACTÈRES DU BACILLE PARATYPHIQUE B.

Cobaye. — Un certain nombre d'échantillons sont virulents pour cette espèce animale : leur nombre croît (en dépit de la diminution des doses), lorsqu'on passe de l'inoculation sous-cutanée à l'inoculation intratesticulaire ou intraveineuse, plus sévères. — Le bacille paratyphique B détermine toujours des lésions locales : escarotiques sous la peau, escarotiques ou « inflammatoires » (suivies d'atrophie), dans le testicule. Introduit par la voie vasculaire, il infecte les viscères, occasionne des suppurations internes variées, des nécroses hépatiques et

peut tuer rapidement en empoisonnant l'organisme. Introduit sous la peau ou dans le testicule, il provoque les mêmes accidents internes, mais moins souvent et à plus forte dose. Enfin, il se cantonne volontiers dans la bile.

Lapin. — La virulence se manifeste uniquement lors d'injection intraveineuse (mêmes effets que chez le cobaye). Sous la peau, simple lésion locale, sans envahissement de l'économie.

Souris (sous la peau). — Virulence très marquée, habituellement véritable septicémie.

CARACTÈRES DU BACILLE PARATYPHIQUE A.

Cobaye. — Absence de virulence; disparition rapide. Lésions locales inconstantes; dans le testicule, pas de nécrose, mais atrophie possible.

Lapin. — Absence de tout développement au sein de l'organisme. Lésion locale (sous la peau) inconstante. Toxicité marquée, surtout lors d'injection intraveineuse.

Souris (sous la peau). — Virulence, mais très inférieure à celle du bacille paratyphique B.

CARACTÈRES DU BACILLE TYPHIQUE.

Cobaye. — Absence de virulence. Lésions locales constantes; dans le testicule, nécrose exceptionnelle, mais atrophie. Les germes disparaissent moins vite que les bacilles paratyphiques A.

Lapin. — Absence de tout développement au sein de l'organisme. Lésion locale (sous la peau) constante. Les germes disparaissent moins vite que les bacilles paratyphiques A. Toxicité, surtout lors des injections intraveineuses, mais moindre que celles des bacilles paratyphiques A.

Souris (sous la peau). — Comme le bacille paratyphique A.

Remarque. — Les bacilles paratyphique A et typhique peuvent, exceptionnellement, envahir (avec discrétion) l'organisme du cobaye inoculé sous la peau et y persister un certain temps (on a trouvé — voir plus haut — le bacille paratyphique A une fois dans la bile et le bacille typhique une fois dans la bile et une fois dans la rate). — Ces mêmes germes, introduits par la voie sanguine chez le lapin, peuvent demeurer un certain temps *in vivo* (on a

trouvé le bacille paratyphique A une fois dans l'urine, une fois dans la rate et quatre fois dans la bile — et le bacille typhique une fois dans la rate et deux fois dans la bile). Ébauches de virulence, sans signification pratique, mais intéressantes au point de vue théorique, car elles réalisent, sous forme rare et atténuée, chez l'animal, ce que l'on observe, fréquemment et en grand, chez l'homme.

PARALLÈLE DE NOS RECHERCHES ET DE CELLES DES AUTEURS.

D'une façon générale, nous croyons nos recherches plus complètes et nos descriptions plus précises. On ne trouve aucun renseignement, dans les livres, sur les injections intraveineuses et intratesticulaires des trois germes, chez le cobaye. D'autre part, les symptômes et lésions, déterminés par ces germes chez le cobaye, le lapin et la souris, sont insuffisamment relatés et les examens bactériologiques demeurent souvent incomplets.

D'une façon particulière, l'étude expérimentale du bacille paratyphique A doit être considérée comme inexistante jusqu'ici. Pour ce qui concerne le bacille d'Eberth et le bacille paratyphique B, nous pouvons faire les remarques suivantes,

Inoculations sous-cutanées, chez le cobaye (bacille typhique et bacille paratyphique B). — Nous sommes d'accord avec les auteurs.

Inoculations sous-cutanées, chez le lapin. — *Bacille typhique.* Nous sommes d'accord avec les auteurs. — *Bacille paratyphique B.* Quelques auteurs ont eu, entre les mains, des échantillons plus virulents que les nôtres; la majorité a observé les mêmes réactions que nous.

Inoculations intraveineuses, chez le lapin. — *Bacille typhique.* Certains auteurs ont eu, entre les mains, des échantillons qui persistaient plus volontiers que les nôtres dans le sang et la bile. — *Bacille paratyphique B.* Nous sommes d'accord avec les auteurs (dont les descriptions demeurent bien sommaires).

Inoculations sous-cutanées, chez la souris (bacille typhique et bacille paratyphique B). — Nous sommes d'accord avec les auteurs.

VALEUR DE L'ÉLÉMENT VIRULENCE, DANS LE DIAGNOSTIC DU BACILLE D'EBERTH ET DES BACILLES PARATYPHIQUES.

Si l'élément virulence ne permet pas de distinguer entre eux les bacilles typhique et paratyphiques, il permet, par contre,

d'établir deux groupes : bacille paratyphique B et « bacilles non-B » (bacille d'Eberth et bacille paratyphique A) — distinction incomplète, utile cependant.

Voici ce que montrent nos recherches. Tout bacille, actif sur le cobaye et le lapin, est un paratyphique B; tout bacille, tuant la souris de 10^{-2} à 10^{-8} cent. cube, également. Tout bacille, ne tuant la souris que sous un volume supérieur à 10^{-1} cent. cube, appartient aux « non-B ». Tout bacille, tuant à 10^{-1} cent. cube, demeure indéterminé. Ce dernier cas étant très rare, la division en deux groupes conserve sa valeur, limitée mais indéniable.

RÉSULTATS DE NOS EXPÉRIENCES (ÉCHANTILLONS ANORMAUX)

Plus de la moitié de nos échantillons anormaux (anormaux, on le sait, au point de vue des caractères biologiques), ont été inoculés sous la peau des souris. Nous avons choisi les souris, en raison du prix élevé des lapins et des cobayes et de la rareté de ces derniers. Le seul inconvénient (bien minime) de ce choix a consisté dans l'indétermination des résultats pour l'échantillon 39, qui ne saurait être étiqueté ni bacille paratyphique B, ni « non-B », d'après ce que nous venons de dire.

Le tableau ci-joint, où le diagnostic par l'inoculation chez la souris est mis en parallèle avec le diagnostic par l'agglutination, mène aux conclusions suivantes.

Pas de discordance (on ne saurait dire : concordance), pour les bacilles typhiques et les bacilles paratyphiques A.

Concordance, pour le bacille paratyphique B n° 29.

Indétermination, pour le bacille paratyphique B n° 34.

Caractère « non-B » de l'échantillon indéterminé 52.

Caractère paratyphique B des échantillons indéterminés 115 et 95.

Il semble donc bien qu'il n'y ait pas, dans la règle, discordance entre les caractères antigènes (agglutinabilité) et les caractères d'inoculation, pour nos échantillons anormaux; on ne saurait en dire davantage.

NUMÉRO DU GROUPE ET DE L'ÉCHANTILLON	DIAGNOSTIC par L'AGGLUTINATION	VIRULENCE POUR LA SOURIS INOCULÉE SOUS LA PEAU	DIAGNOSTIC par la VIRULENCE
<i>Groupe I</i> : { Échantillon 39. Échantillon 97.	B. typhique B. typhique	+ inconstante, avec 5.10 ⁻¹ c.c. + avec 5.10 ⁻¹ c.c.	Non-B. Non-B.
<i>Groupe II</i> : { Échantillon 52. Échantillon 424.	Indéterminé B. typhique	+ inconstante, avec 10 ⁻¹ c.c. + inconstante, avec 10 ⁻¹ c.c.	Non-B. Non-B.
<i>Groupe III</i> : Échantillon 6.	B. typhique	+ Inconstante, avec 5.10 ⁻¹ c.c.	Non B.
<i>Groupe IV</i> : { Échantillon 7. Échantillon 115.	B. paratyphique A. Indéterminé	Ne tue pas à 5.10 ⁻¹ c.c. + avec 10 ⁻³ c.c.	Non-B. B. paratyphique B.
<i>Groupe V</i> : { Échantillon 126. Échantillon 429. Échantillon 130. Échantillon 134. (Les 7 autres échantillons de ce groupe n'ont pas été étudiés.)	B. paratyphique A. B. paratyphique A. B. paratyphique A. B. paratyphique A.	+ avec 10 ⁻¹ c.c. + inconstante, avec 10 ⁻¹ c.c. + avec 5.10 ⁻¹ c.c. + inconstante, avec 10 ⁻¹ c.c.	Non-B. Non-B. Non-B. Non-B.
<i>Groupe VI</i> : Échantillon 95.	Indéterminé	+ avec 10 ⁻⁴ c.c. (et peut-être moins).	B. paratyphique B.
<i>Groupe VII</i> : Échantillon 34. (Les 2 autres échantillons de ce groupe n'ont pas été étudiés.)	B. paratyphique B.	+ avec 10 ⁻¹ c.c.	Indéterminé.
<i>Groupe VIII</i> : Échantillon 29. (Les 2 autres échantillons de ce groupe n'ont pas été étudiés.)	B. paratyphique B.	+ avec 10 ⁻³ c.c.	B. paratyphique B.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Chez l'homme, le bacille d'Eberth et les bacilles paratyphiques sont capables de déterminer des infections de même forme et d'égale intensité. Rien ne permet de les reconnaître dans leurs effets.

Chez les animaux étudiés par nous, certaines différences apparaissent nettement. Le bacille paratyphique B est virulent pour le cobaye, moins pour le lapin, beaucoup plus pour la souris — le bacille paratyphique A est avirulent pour le cobaye et le lapin, moins virulent que le bacille paratyphique B pour la souris — le bacille typhique se comporte comme le bacille paratyphique A.

L'observation anatomo-clinique des sujets inoculés montre, d'autre part, que le bacille paratyphique B est toxique, le bacille paratyphique A encore plus, le bacille typhique certainement moins. L'analyse de la faculté toxigène des trois germes devra fournir l'explication de ces différences.

LES VACCINATIONS ANTIRABIKES

A L'INSTITUT PASTEUR EN 1917

par JULES VIALA, Préparateur au service antirabique.

Pendant l'année 1917, 1.549 personnes ont subi le traitement antirabique à l'Institut Pasteur de Paris : 10 sont mortes de la rage, soit une proportion brute de 0,64 p. 100.

Mais 4 personnes ont été prises de rage au cours du traitement; 2 personnes sont mortes moins de 15 jours après la fin du traitement (1); ces personnes doivent donc être défalquées.

Personnes traitées.	1.543
Morts de rage.	4
Mortalité p. 100.	0,26

Le tableau ci-dessous indique les résultats des vaccinations depuis l'origine.

ANNÉE	PERSONNES traitées	MORTS	MORTALITÉ p. 100	ANNÉE	PERSONNES traitées	MORTS	MORTALITÉ p. 100
1886	2.671	25	0,94	1902	1.005	2	0,18
1887	2.770	14	0,79	1903	628	2	0,32
1888	1.622	9	0,55	1904	755	3	0,39
1889	1.830	7	0,38	1905	721	3	0,41
1890	1.540	5	0,32	1906	772	1	0,43
1891	1.559	4	0,25	1907	786	3	0,38
1892	1.790	4	0,22	1908	524	1	0,19
1893	1.648	6	0,36	1909	467	1	0,21
1894	1.387	7	0,50	1910	401	0	0,00
1895	1.520	5	0,38	1911	341	1	0,29
1896	1.308	4	0,30	1912	395	0	0,00
1897	1.529	6	0,39	1913	330	0	0,00
1898	1.465	3	0,20	1914	373	0	0,00
1899	1.614	4	0,25	1915	654	1	0,15
1900	1.420	4	0,28	1916	1.388	3	0,21
1901	1.321	5	0,38	1917	1.543	4	0,26

(1) D'après les expériences faites sur les chiens, on est autorisé à penser que les centres nerveux des personnes mortes de rage dans les 15 jours qui suivent le traitement ont été envahis par le virus rabique avant que la cure ait pu avoir toute son efficacité.

Les personnes traitées à l'Institut Pasteur sont divisées en trois catégories :

Catégorie A. — La rage de l'animal mordeur a été expérimentalement constatée par le développement de la maladie chez des animaux mordus par lui ou inoculés avec son bulbe.

Catégorie B. — La rage de l'animal mordeur a été constatée par examen vétérinaire.

Catégorie C. — L'animal mordeur est suspect de rage.

Nous donnons ci-après la répartition entre ces catégories des personnes traitées en 1917.

ANNÉE 1917	MORSURES à la tête			MORSURES aux mains			MORSURES aux membres			TOTAUX		
	Traités	Morts	Mortalité p. 100	Traités	Morts	Mortalité p. 100	Traités	Morts	Mortalité p. 100	Traités	Morts	Mortalité p. 100
Catégorie A . .	20	0	0	66	1	1,51	130	0	0	216	1	0,46
Catégorie B . .	79	0	0	377	1	0,26	392	2	0,51	848	3	0,35
Catégorie C . .	30	0	0	213	0	0	236	0	0	479	0	0
•	129	0	0	656	2	0,30	758	2	0,26	1.543	4	0,26

Au point de vue de leur nationalité les personnes traitées se répartissent de la façon suivante :

France	1.503
Belgique	35
Colonies anglaises.	5

Répartition par départements des 1.503 Français traités.

Ain	1	Cantal	4
Aisne	44	Charente	1
Allier	9	Cher	18
Alpes-Maritimes	2	Côte-d'Or	4
Aube	11	Corse	2
Aude	1	Corrèze	22
Aveyron	4	Creuse	15
Bouches-du-Rhône	3	Côtes-du-Nord	56
Calvados	14	Dordogne	7

Doubs	10	Morbihan	30
Drôme	1	Nièvre	22
Eure	6	Nord	41
Eure-et-Loir	1	Orne	7
Finistère	81	Oise	50
Garonne (Haute-)	5	Pas-de-Calais	80
Gironde	2	Puy-de-Dôme	25
Hérault	5	Rhin (Haut-)	16
Ille-et-Vilaine	23	Rhône	2
Indre-et-Loire	9	Saône-et-Loire	4
Indre	20	Saône (Haute-)	29
Loir-et-Cher	6	Sarthe	18
Loire-Inférieure	31	Seine-et-Marne	22
Loire	2	Seine-Inférieure	70
Lot	12	Seine-et-Oise	45
Lot-et-Garonne	2	Seine	164
Manche	12	Somme	54
Mayenne	14	Sèvres (Deux-)	19
Marne	56	Vendée	26
Marne (Haute-)	15	Vienne	15
Maine-et-Loire	42	Vosges	36
Meurthe-et-Moselle	78	Vienne (Haute-)	37
Meuse	23	Yonne	7

*
* *

PERSONNES TRAITÉES, MORTES DE LA RAGE APRÈS LE TRAITEMENT.

AUDÉON, née Augustine Chaumont, soixante-douze ans, demeurant à Bois-de-Cené (Vendée).

Mordue le 26 mars, à la paume de la main droite. Quatre morsures pénétrantes qui ont saigné, non cautérisées.

Traitée du 3 au 23 avril. Morte de la rage le 31 mai.

Les animaux inoculés avec le bulbe du chien mordeur le 27 mars ont pris la rage le 23 mai.

POISSON (Simoné), quatorze ans, demeurant à Bourges (Cher).

Mordue le 20 novembre, au mollet droit : trois morsures pénétrantes qui ont saigné et qui ont été lavées à l'eau oxygénée.

Traitée du 22 novembre au 11 décembre.

Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés chez elle le 13 février. Morte le 16 février.

Le chien a été reconnu enragé par M. Foncelle, vétérinaire à Bourges.

LOUVIGNÉ (Léon), treize ans, demeurant à Vieuvy (Mayenne).

Mordu le 24 janvier, trois morsures pénétrantes à la paume de la

main gauche, qui ont saigné et qui ont été lavées à l'alcool 3 heures après.

Traité du 2 au 19 février.

Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés chez lui le 22 juin. Il succombe le 27 juin.

Le chien a été reconnu enragé par M. Bonnière, vétérinaire à Vieuvy.

KERGOUET (Simone), cinq ans, demeurant à Quiberon (Morbihan).

Mordue le 19 juin. Deux morsures au poignet droit, qui ont saigné, non cautérisées.

Traitée du 21 juin au 8 juillet. Morte de la rage le 11 octobre.

Trois autres personnes, mordues à la figure par le même chien, ont subi le traitement et se portent bien. Le chien a été reconnu enragé par M. Le Nôuvoux, vétérinaire à Auray.

PERSONNES PRISES DE RAGE EN COURS DE TRAITEMENT.

BERTIN (Georges), trois ans, demeurant à Saint-Just-Sauvage (Marne).

Mordu le 15 décembre. Deux morsures pénétrantes à la joue gauche, une à la lèvre supérieure, qui ont saigné et qui ont été lavées à la teinture d'iode.

Traité du 17 au 30 décembre.

Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés chez lui le 30 décembre. Il succombe le 2 janvier.

Le chien a été reconnu enragé par M. Pereladas, vétérinaire à Romilly-sur-Seine.

KUERNIN (Joséphine), sept ans, demeurant à Quiberon (Morbihan).

Mordue le 19 juin. Deux morsures pénétrantes à la lèvre supérieure, une autre à la joue gauche qui ont saigné et qui ont été lavées à l'eau oxygénée.

Traitée du 21 juin au 13 juillet.

Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés chez elle le 14 juillet. Morte le 16 juillet. Kuernin avait été mordue par le même chien que Kergouet (Simone).

ALISON (Émile), cinquante-huit ans, vétérinaire, demeurant à Nancy (Meurthe-et-Moselle).

Mordu le 4 août. Deux morsures pénétrantes à la lèvre supérieure, qui ont saigné et qui ont été lavées à l'eau oxygénée.

Traité du 26 août au 17 septembre.

Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés chez lui le 18 septembre. Mort à l'hôpital Pasteur le 20 septembre.

Chien reconnu enragé par M. Morange, vétérinaire à Nancy.

Les animaux inoculés avec le bulbe de l'animal mordeur le 3 août ont pris la rage le 1^{er} octobre.

DUPONCHEL, née Marie Douhay, soixante-douze ans, demeurant à Vaudricout (Somme).

Mordue le 30 mai. Lèvre fendue de la narine droite à la bouche ; une autre morsure à la racine sur le nez, qui ont saigné, non cautérisées.

Traitée du 1^{er} au 18 juin.

Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés chez elle le 19 juin. Morte à l'hôpital Pasteur le 22 juin.

Chien errant, a disparu après avoir mordu.

PERSONNES TRAITÉES, MORTES DE LA RAGE MOINS DE 15 JOURS
APRÈS LE TRAITEMENT.

LEROUX (Théodore), soixante ans, demeurant à Monville (Seine-et-Oise).

Mordu le 1^{er} avril. Deux morsures pénétrantes à la face dorsale de la main droite, qui ont saigné et qui ont été cautérisées avec la teinture d'iode.

Traité du 9 avril au 3 mai.

Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés chez lui le 6 mai.

Mort à l'hôpital Pasteur le 10 mai.

Chien errant, a disparu après avoir mordu.

MAURAND (Juliette), six ans, demeurant à Limours (Seine-et-Oise).

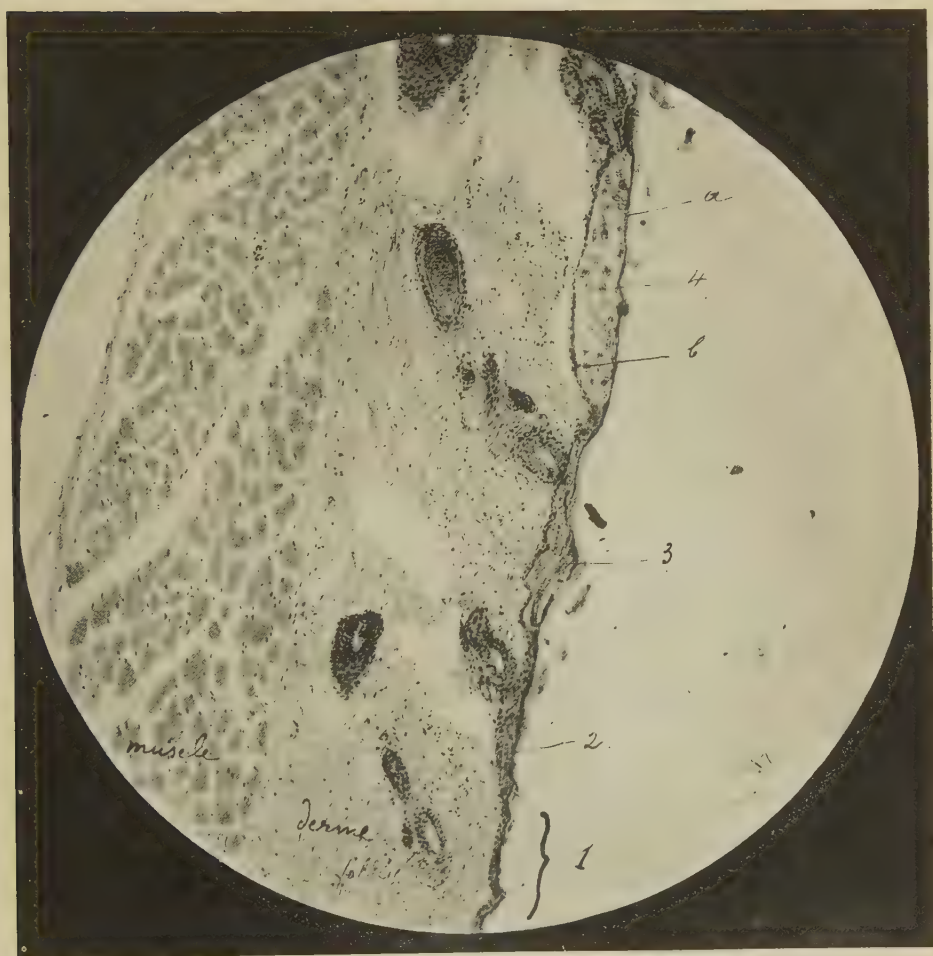
Mordue le 14 octobre. Joue gauche, trois morsures pénétrantes, qui ont saigné et qui ont été lavées à l'eau oxygénée.

Traitée du 15 octobre au 8 novembre.

Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés chez elle le 22 novembre. Morte le 28 novembre.

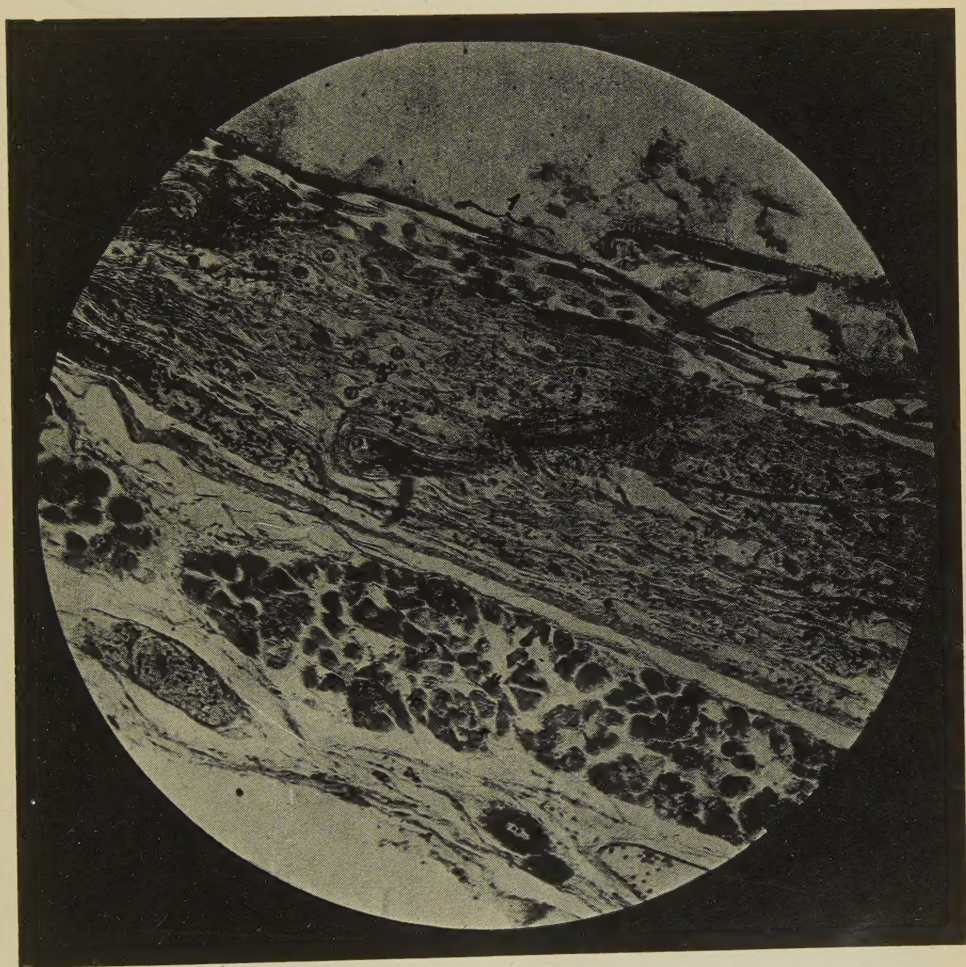
Chien inconnu, a disparu après avoir mordu.

Le Gérant : G. MASSON.



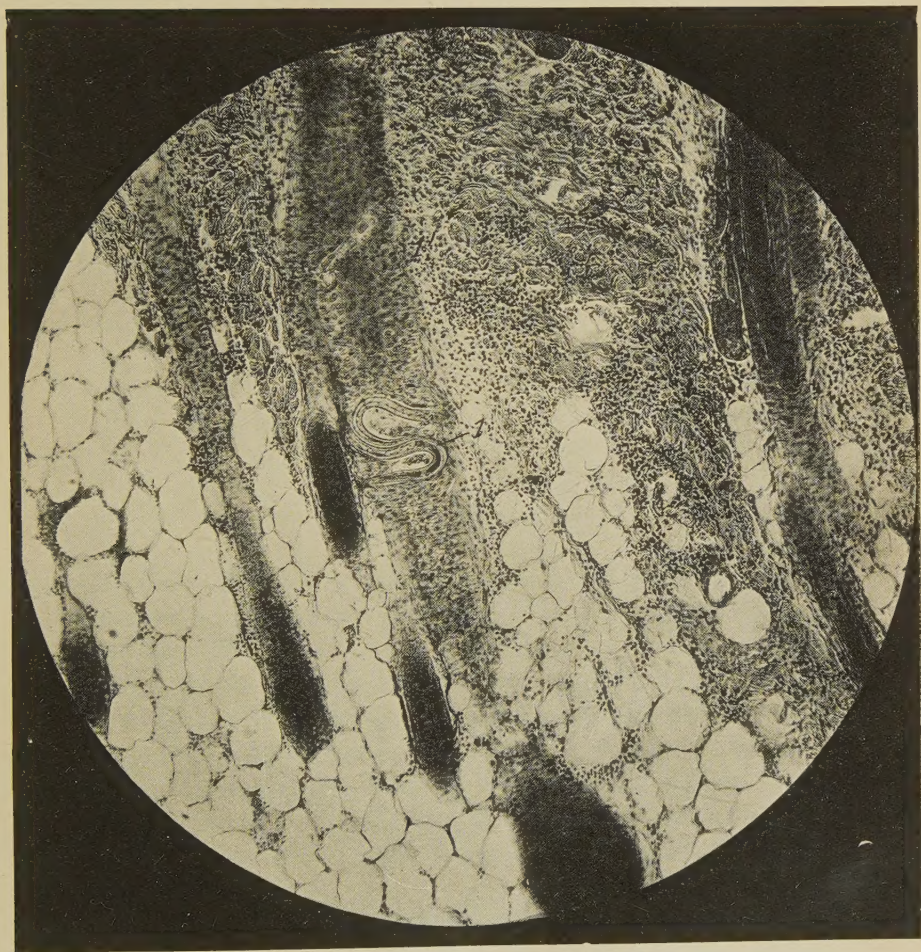
Coupe à travers la peau du cobaye, enlevée une heure après le dépôt de larves d'an-
kylostomes sur la peau.

1. Partie saine de l'épiderme et de la peau.
 2. Une larve (fragment) à l'entrée d'un follicule pileux.
 3. Décollement par les larves de la couche cornée de l'épiderme.
 4. Bulle remplie de larves.
- a*, couche cornée; *b*, corps muqueux de Malpighi.



Coupe à travers la peau du cobaye, enlevée une heure après le dépôt de larves sur la peau.

1. Nid de larves ayant soulevé la couche cornée de l'épiderme.
- 1'. Coupe d'une larve pénétrant directement dans le derme.
2. Larves enroulées dans la profondeur ou à l'entrée (2') d'un follicule pileux.
3. Coupe transversale de larves dans le derme.
4. Coupe transversale de larves dans le tissu conjonctif intramusculaire profond.



Coupe à travers la peau du chien, enlevée une heure après le dépôt de larves d'ankylostomes sur la peau.

1, 1'. Larves engagées dans la gaine épithéliale d'un follicule pileux.

